

УДК 615.065



## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КАРТ-ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.В. Матвеев<sup>1,2</sup>, А.Е. Крашенинников<sup>1</sup>, Е.А. Егорова<sup>2</sup>, Е.И. Коняева<sup>2</sup><sup>1</sup>Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора»  
127051, Российская Федерация, г. Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2<sup>2</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»  
295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

E-mail: elena212007@rambler.ru

Получено 30.09.2019

Рецензия (1) 10.11.2019

Рецензия (2) 01.12.2019

Принята к печати 15.12.2019

Широкое использование β-лактамов антибиотиков группы пенициллинов в практической медицине, официально допустимое их назначение особым категориям пациентов (дети, беременные и лактирующие женщины, лица пожилого возраста) требует серьезного отношения к изучению безопасности и оценке рисков при проведении антибактериальной фармакотерапии.

**Целью** работы было ретроспективное изучение случаев нежелательных реакций (НР), а также выявление и анализ проблем, связанных с применением лекарственных препаратов (*Drug-related problems*, DRP) группы пенициллинов.

**Материалы и методы.** Объектами исследования послужили случаи развития НР при применении группы пенициллинов в стационарных, амбулаторных учреждениях, а также при использовании препаратов в виде самолечения, т.е. карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной (Республика Крым) базе спонтанных сообщений ARCADE (*Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database*) за период 2009–2018 гг. Изучение и анализ DRP, проводились с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*) V9.0.

**Результаты** анализа карт-извещений о НР позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР являются амоксициллина клавуланат и амоксициллин. Стоит отметить высокую частоту развития НР на фоне применения пенициллинов у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) – 142 случая. Клиническими проявлениями НР на антибиотики представленной группы были реакции лекарственной гиперчувствительности (309 случаев), диспепсические расстройства (28 случаев) и нарушения со стороны центральной нервной системы (5 случаев). Частота серьезных НР составила 113 случаев (33% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при применении пенициллинов, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов.

**Заключение.** Выявление DRP при помощи метода PCNE V9.0 является важным и перспективным инструментом, необходимым для повышения качества фармакотерапии пациентов и улучшения их приверженности к лечению. Наиболее высокие показатели значений DRP наблюдались при применении амоксициллина клавуланата и амоксициллина, что свидетельствует о высокой частоте нерационального назначения данных препаратов.

**Ключевые слова:** пенициллины, нежелательные реакции, проблемы, связанные с лекарственными препаратами, DRP, амоксициллина клавуланат, амоксициллин

**Список сокращений:** DRP – проблемы, связанные с лекарственными препаратами; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; НР – нежелательные реакции; ПСС – причинно-следственная связь

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTING FORMS ASSOCIATED WITH PENICILLIN FAMILY ANTIBIOTICS (PCNE-DRP 9.0) BASED ON DRUG-RELATED APPROACH

A.V. Matveev<sup>1,2</sup>, A.E. Krashenninikov<sup>1</sup>, E.A. Egorova<sup>2</sup>, E.I. Koniaeva<sup>2</sup><sup>1</sup>Autonomous non-profit organization “National Pharmacovigilance Research Center”  
2/2, Malaya Sukhrevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127051<sup>2</sup>Medical Academy n. a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU  
5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051

E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 30 September 2019

Review (1) 10 November 2019

Review (2) 1 December 2019

Accepted 15 December 2019

**Для цитирования:** А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология*. 2020;8(1):57-64. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, 2020

**For citation:** A.V. Matveev, A.E. Krashenninikov, E.A. Egorova, E.I. Koniaeva. Retrospective analysis of adverse drug reaction reporting forms associated with penicillin family antibiotics (pcne-drp 9.0) Based on drug-related approach. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(1):57-64. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64

A widespread use of  $\beta$ -lactam antibiotics such as penicillins in practical medicine, and its authorized use in special categories of patients (e.g. children, pregnant and lactating women, the elderly) requires a critical investigation of their safety as well as the obligatory risk assessment before conducting antibacterial pharmacotherapy.

**The aim of the work** was the conduction of a retrospective study of adverse reactions cases, the identification and analysis of drug-related problems (DRP) associated with the use of penicillin family antibiotics.

**Materials and methods.** The objects of the study were adverse drug reactions (ADR) associated with the use of penicillin family antibiotics in inpatient and outpatient facilities, as well as the cases of self-treatment, which were recorded in the official ADR reports and then inputted in the regional (Republic of Crimea) database of spontaneous reports called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database). The covered period is 2009–2018. The analysis of DRP was carried out using the 9.0 version of the qualification system DRP PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation).

**Results.** The data analysis of ADR reporting forms has revealed that Amoxicillin clavulanate and Amoxicillin were the most frequent cause of ADR. A high incidence of penicillins ADR in pediatric patients (from 0 to 18 years) – 142 cases – has been found. The clinical manifestations of reactions included drug hypersensitivity reactions (309 cases), dyspeptic disorders (28 cases) and disorders of the central nervous system (5 cases). The incidence of serious ADR was 113 cases (33% of the total number of ADR in the study), which indicates a rather high risk of developing severe ADR for penicillins, resulted in a significant decrease in the quality of patients' lives.

**Conclusion.** The detection of DRP using the PCNE V9.0 approach is a useful and promising tool important to improve the quality of pharmacotherapy and their adherence to treatment. The highest DRP values which were observed for Amoxicillin clavulanate and Amoxicillin, may indicate a high frequency of irrational use of these drugs.

**Keywords:** penicillins, adverse reactions, drug-related problems, DRP, Amoxicillin clavulanate, Amoxicillin

**List of abbreviations:** DRP – drug related problems; ADR – adverse drug reactions; INN – international non-patented name

## ВВЕДЕНИЕ

История клинического применения препаратов группы пенициллинов началась в 1940 г. после первого экспериментального исследования пенициллина на мышах, подтвердившего высокую антибактериальную активность этого препарата при стафилококковой инфекции [1]. В настоящее время препараты группы пенициллинов являются основой современной антибактериальной химиотерапии и занимают важнейшее место в терапии различных инфекционных заболеваний [2]. Широкое использование  $\beta$ -лактамов антибиотиков группы пенициллинов в практической медицине, официально допустимое их назначение особым категориям пациентов (дети, беременные и лактирующие женщины, лица пожилого возраста) требует серьезного отношения к изучению безопасности и оценке рисков при проведении антибактериальной фармакотерапии [3, 4]. Исследования нежелательных реакций (НР) антибактериальных препаратов, проведенные Jung I.Y. и соавт. в Южной Корее, подтверждают высокую частоту НР, ассоциированных с применением пенициллинов (16% от общего количества случаев на химиотерапевтические средства), основными проявлениями которых являлись аллергические реакции и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [5]. Многочисленные исследования по изучению безопасности группы пенициллинов были проведены также на территории Российской Федерации [6, 7]. Они позволили выявить высокую частоту развития НР, обусловленных чаще всего отсутствием сбора аллергологического анамнеза пациента, превышением рекомендованных доз лекарственных средств, а также несоблюдением кратности введения антибиотиков пенициллиновой группы.

**ЦЕЛЮ** работы было ретроспективное изучение случаев НР, а также выявление и анализ проблем, связанных с применением лекарственных препаратов (*Drug-related problems*, DRP) группы пенициллинов, с помощью квалификационной системы DRP PCNE V9.0.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили случаи развития НР при применении группы пенициллинов в стационарных, амбулаторных учреждениях, а также при использовании препаратов в виде самолечения; мы проанализировали данные карт-извещений о НР, зарегистрированных в региональной (Республика Крым) базе спонтанных сообщений ARCADE (*Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database*) за период 2009–2018 гг.

Выявление случаев развития НР при применении изучаемой группы лекарственных средств (ЛС) проводился с учетом кодов Анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [8], данных инструкций Государственных реестров лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации в 2014 году). В соответствии с АТХ-классификацией лекарственным препаратам группы пенициллинов присвоен код J01C – бета-лактамы антибиотики – пенициллины.

Серьезность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [9].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) проводилась в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ [10]. Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности причинно-следственной связи, из которых только 3 первых степени (определенная, вероятная, возможная) относятся к высокой степени достоверности причинно-следственной связи и дают право на перевод нежелательных явлений в статус «нежелательные реакции».

Проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов (DRP), определяют, как «любое

обстоятельство или событие, связанное с лекарственной терапией, которое фактически или потенциально препятствует получению пациентом предполагаемой пользы от проведенной фармакотерапии» [11–19]. Изучение и анализ DRP проводились с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*) V9.0, принятой 1 июня 2019 г [20]. Особенностями данной версии системы PCNE является появление новой категории классификации «Принятие вмешательств», а также разделение стандартных категорий (P (*Problems*) – проблемы, C (*Causes*) – причины, I (*Interventions*) – вмешательства и O (*Outcomes*) – статус проблемы или исходы) на отдельные обновленные группы. Так, DRP категории «Р» делятся на три группы: P1 – эффективность, P2 – безопасность, P3 – другое. Причины DRP, стандартизированные по коду «С», классифицируют следующим образом:

- C1 – Выбор препарата
- C2 – Лекарственная форма
- C3 – Выбор дозы
- C4 – Длительность терапии
- C5 – Распределение
- C6 – Применение лекарственного средства
- C7 – Проблемы со стороны пациента
- C8 – Проблемы, связанные с переводом пациента
- C9 – Другое.

Раздел I (запланированные вмешательства) предусматривает группирование вмешательств на 4 класса: I1 – вмешательства на уровне назначающего; I2 – вмешательства на уровне пациента; I3 – вмешательства на уровне лекарственного средства; I4 – другие вмешательства и активности. Вариантами принятия вмешательств (код «А» – *Acceptance*) являются такие: вмешательство приемлемо, вмешательство не приемлемо либо информация о принятии определенных вмешательств отсутствует. Среди последствий DRP (код «О») выделяют 3 основных альтернативы: проблема DRP полностью решена, частично решена или не решена.

Оценка результатов анализа проблем, связанных с применением лекарственных препаратов, проводилась авторами исследования (Матвеев А.В., Краше-

нинников А.Е., Егорова Е.А.). Каждый случай НР был оценен двумя исследователя независимо друг от друга, в случае разногласий учитывалось третье мнение (Коняева Е.И.). Проведение такого анализа позволяет выявить наиболее вероятные причины развития НР лекарственных средств в каждом конкретном случае [21]. Минимальное количество DRP характеризует высокую безопасность проводимой фармакотерапии, высокие значения DRP, напротив, свидетельствуют о значительном риске потенциальных осложнений при применении лекарственного препарата.

Для определения границ доверительных интервалов использовали метод Клоппера-Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

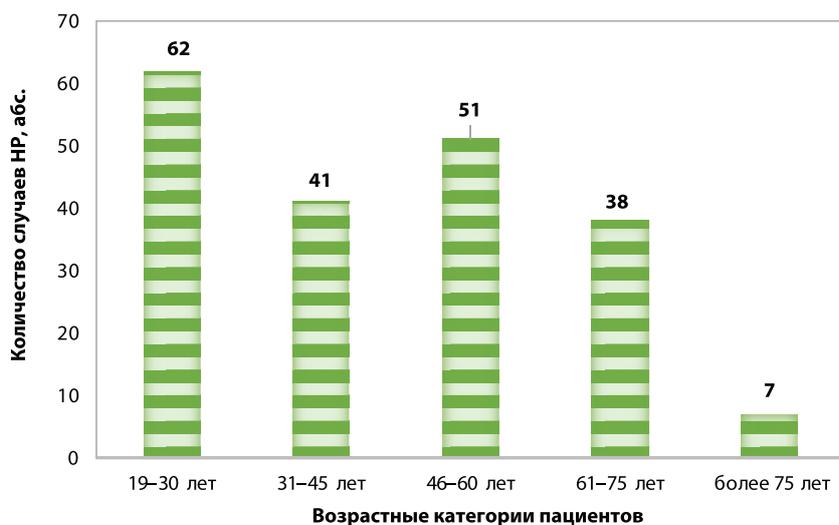
С целью изучения НР антибактериальных препаратов группы пенициллинов (J01C) из региональной базы данных ARCADE были отобраны 342 карты-извещения о НР (2009–2018 гг.), что составило 5,01% (95% ДИ: 4,5–5,6%) от всего количества случаев нежелательных реакций, зарегистрированных за соответствующий период (6825 карт-извещений). Среди всех случаев развития НР, вследствие применения противомикробных средств для системного применения (1771 случай), частота развития НР, ассоциированных с использованием у пациентов препаратов пенициллиновой группы, составила 19,3% (17,5–21,3%), что свидетельствует о высоком риске возникновения неблагоприятных последствий при их использовании в медицине.

Практический интерес представляет анализ 342 карт-извещений о развитии НР препаратов фармакологической группы «J01C» по частоте развития в разрезе назначения отдельных ее представителей (табл. 1).

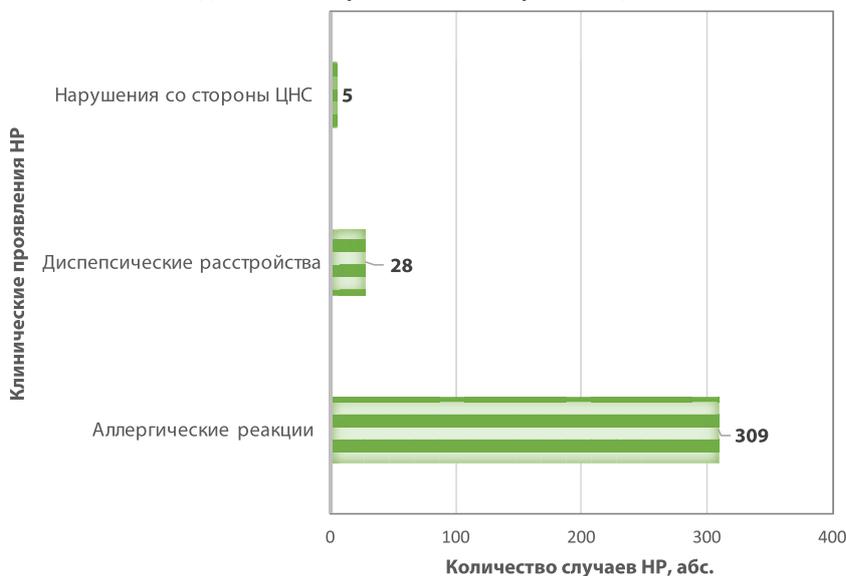
Значительное преобладание НР амоксициллина обусловлены, вероятнее всего, высокой частотой назначения этих лекарственных средств врачами в условиях амбулаторной и стационарной практики [22]. Стоит отметить, что Европейские рекомендации (2017) и рекомендации ВОЗ (2017) предусматривают использование препаратов амоксициллина и амоксициллина клавуланата в качестве средств 1-й линии при инфекциях нижних и верхних дыхательных путей лёгкого и среднетяжелого течения, инфекциях кожи и мягких тканей, а также мочевыводящих путей [23].

**Таблица 1 – Распределение случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов**

МНН	АТХ-код	Количество карт-извещений, абсолютное значение	Доля карт-извещений от общего количества случаев НР группы, % (95% ДИ)
<b>Монопрепараты</b>			
Амоксициллин	J01CA04	111	32,5 (27,5–37,7)
Ампициллин	J01CA01	14	4,1 (2,3–6,8)
Бензилпенициллин	J01CE01	11	3,2 (1,6–5,7)
Бензатина бензилпенициллин	J01CE08	2	0,6 (0,1–2,1)
<b>Комбинированные препараты</b>			
Амоксициллин+клавулановая кислота	J01CR02	186	54,4 (48,9–59,8)
Ампициллин+сульбактам	J01CR01	18	5,3 (3,1–8,2)

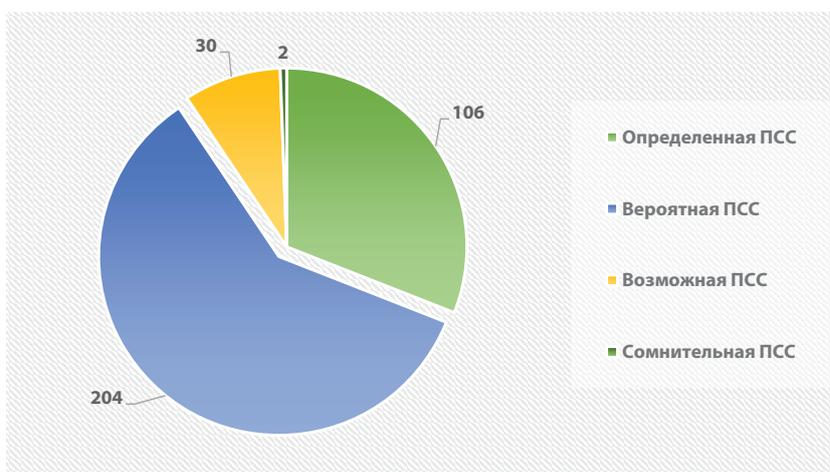


**Рисунок 1 – Распределение частоты случаев ДР на препараты группы пенициллинов в отдельных возрастных категориях пациентов**



Примечание: ЦНС – центральная нервная система

**Рисунок 2 – Распределение случаев ДР на антибиотики пенициллинового ряда по их клиническим проявлениям**



**Рисунок 3 – Распределение случаев ДР по степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС – ДР» в соответствии с алгоритмом WHO-UMC**

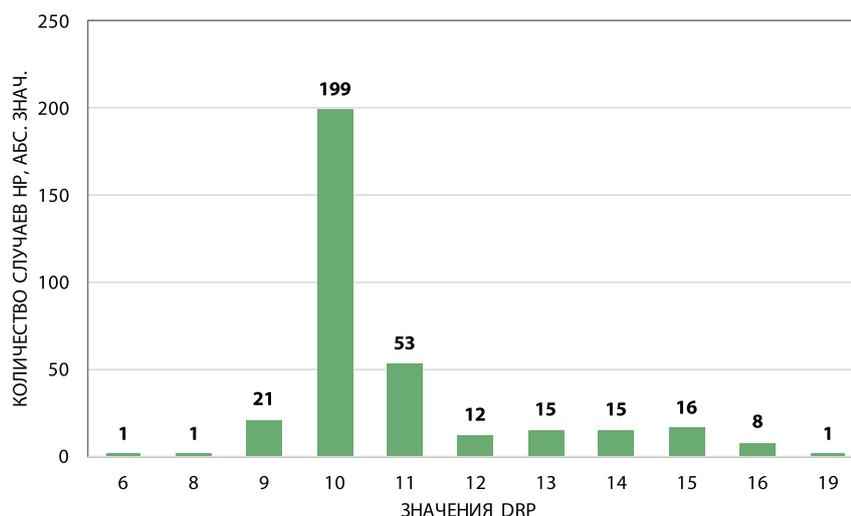


Рисунок 4 – Распределение случаев НР по количеству суммарного показателя DRP

Таблица 2 – Показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов в соответствии со стандартными квалификационными категориями (Me (max:min))

Лекарственный препарат	Амоксициллин	Ампициллин	Бензилпенициллин	Бензатин бензилпенициллин	Амоксициллин + клавулановая кислота	Ампициллин+сульбактам
Раздел классификации DRP						
<b>Раздел P – Problems (Проблемы)</b>						
P1. Эффективность	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
P2. Безопасность	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
P3. Другое	0 (0:2)	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:2)	0 (0:1)
<b>Раздел C – Causes (Причины)</b>						
C1. Эффективность	0 (0:3)	0 (0:1)	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:3)	0 (0:1)
C2. Лекарственная форма	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
C3. Выбор дозы	0 (0:2)	0 (0:2)	0 (0:0)	0,5 (0:1)	0 (0:3)	0 (0:2)
C4. Длительность терапии	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
C5. Распределение и логистика	0 (0:2)	0 (0:0)	0 (0:0)	0,5 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)
C6. Применение лекарства	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:2)	0 (0:1)
C7. Проблемы со стороны пациента	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:1)
C8. Проблемы, связанные с переводом	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)
C9. Другое	1 (0:1)	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
<b>Раздел I – Interventions (Вмешательства)</b>						
I1. На уровне назначающего	2 (0:2)	2 (1:2)	2 (1:2)	2 (2:2)	2 (0:2)	2 (2:2)
I2. На уровне пациента	1 (0:2)	1 (1:2)	1 (0:2)	1,5 (1:2)	1 (0:2)	1 (1:1)
I3. На уровне лекарства	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
I4. Другие вмешательства и активности	1 (0:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
<b>Раздел A – Acceptance (Принятие вмешательств)</b>						
A1. Вмешательство приемлемо	1 (0:2)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (1:1)	1 (0:1)	1 (1:1)
A2. Вмешательство не приемлемо	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
A3. Другое	0 (0:1)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:1)	0 (0:0)
<b>Раздел O – Outcomes (Статус проблемы (исход))</b>						
O. Статус проблемы	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0,5 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)
O1. Проблема решена	1 (0:1)	1 (0:1)	1 (0:1)	0,5 (0:1)	1 (0:1)	1 (0:1)
O2. Проблема частично решена	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)	0 (0:0)
O3. Проблема не решена	0 (0:1)	0 (0:1)	0 (0:1)	0,5 (0:1)	0 (0:2)	0 (0:1)

**Таблица 3 – Суммарные показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении отдельных представителей группы пенициллинов в соответствии со стандартными квалификационными категориями**

Лекарственный препарат	Категория «Р»	Категория «С»	Категория «I»	Категория «А»	Категория «О»	Итоговое значение DRP
Амоксициллин	1 (1:3)	2 (1:6)	5 (2:6)	1 (1:2)	1 (0:2)	<b>10 (8:16)</b>
Ампициллин	1 (1:3)	2 (2:5)	5 (4:6)	1 (1:1)	1 (1:2)	<b>10 (10:15)</b>
Бензил-пенициллин	1 (1:1)	2 (2:4)	5 (3:6)	1 (1:1)	1 (1:2)	<b>10 (10:11)</b>
Бензатина бензил-пенициллин	1 (1:1)	3 (2:4)	5,5 (5:6)	1 (1:1)	1,5 (1:2)	<b>11 (10:14)</b>
Амоксициллин+клавулановая кислота	1 (1:3)	2 (1:9)	5 (2:6)	1 (0:2)	1 (0:2)	<b>10 (6:19)</b>
Ампициллин+сульбактам	1 (1:2)	2 (2:5)	5 (5:5)	1 (1:1)	1 (1:2)	<b>10 (10:14)</b>

Научный интерес представлял также анализ возрастных категорий пациентов, у которых были зарегистрированы случаи развития НР на антибиотики пенициллинового ряда. В 142 случаях (41,52% от общего количества случаев, 95%ДИ 36,2–46,9) НР наблюдались у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет). Распределение НР у детей проводилось в соответствии с классификацией Геппе Н.А. и может быть представлено следующими результатами: 0–28 дней – 14 случаев НР (4,1%; 2,3–6,8%), 29 дней – 12 месяцев – 40 случаев НР (11,7%; 8,5–11,6%), 1–3 года – 34 случая НР (10%; 7–13,6%), 4–7 лет – 19 случаев (5,6%; 3,4–5,6%), 8–10 лет – 7 случаев (2%; 0,8–4,2%), 11–18 лет – 28 случаев (8,2%; 5,5–11,6%). В 200 картах-извещениях содержалась информация о развитии нежелательных последствий при применении пенициллинов у пациентов старше 18 лет.

Распределение частоты случаев НР в этой возрастной группе представлено на рисунке 1. Изучение гендерных особенностей позволило определить, что большинство НР наблюдались у пациентов женского пола (196 случаев, 57,3% при 95% ДИ равным 51,9–62,6%).

Развитие НР препаратов пенициллинового ряда наиболее часто возникали при пероральном введении (265 случаев, 77,5% с 95% ДИ 72,7–81,8%), реже – при введении антибиотиков парентерально (внутривенно – 52 случая, 15,2% (11,6–19,5%); внутримышечно – 25 случаев, 7,3% (4,8–10,6%)).

Изучение клинических проявлений нежелательных реакций, возникающих у пациентов на фоне применения антибиотиков пенициллинового ряда, позволило выявить абсолютное преобладание случаев развития реакций лекарственной гиперчувствительности различной степени тяжести (крапивница, зуд, гиперемия кожных покровов – 298 случаев (87,1%; 83,1–90,5%), ангионевротический отёк – 9 случаев (2,6%; 1,2–4,9%), анафилактический шок – 2 случая (0,6%; 0,1–2,1%)). Распределение остальных случаев НР по их клиническим проявлениям представлено на рисунке 2. В 28 случаях (8,2%; 5,5–11,6%) на фоне введения антибиотиков группы пенициллинов у пациентов наблюдались различные диспепсические расстройства (тошнота, вздутие живота, диарея, спастические боли). Нарушения со стороны центральной нервной системы (5 случаев; 1,5%; 95% ДИ 0,5–3,4%) проявлялись в виде головокружения, потемнения в глазах, слабости и звона в ушах.

Важным этапом анализа безопасности ЛС является выявление и оценка случаев серьезных НР, требующих от врача своевременной отмены лекарственного препарата, госпитализации пациента и/или проведения неотложной фармакотерапии. В случае исследуемой группы препаратов, частота серьезных нежелательных реакций составила 113 случаев (33%; 28,1–38,3%), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при их применении, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов. Распределение подобных случаев НР в соответствии с критериями их серьезности было представлено следующими результатами: смерть – 1 случай (0,3%; 0–1,6%), угроза жизни пациента – 8 случаев (2,3%; 1–4,6%), временная нетрудоспособность – 50 случаев (14,6%; 11–18,8%), госпитализация или продление её сроков – 54 случая (15,8%; 12,1–20%). Смерть пациента (возраст – 1 год) возникла в результате развития анафилактического шока (цианоз лица, остановка дыхания и сердечной деятельности) на фоне введения суспензии амоксициллина клавуланата при остром респираторном заболелании. Стоит отметить, что одновременно с подозреваемым препаратом ребенку были назначены сироп, содержащий фенилэфрин, сальбутамол и бромгексин, а также таблетки хифенадина (5 мг). Развитие ангионевротического отека в большинстве случаев представляло собой угрозу жизни пациентов и требовало проведения неотложной фармакотерапии глюкокортикоидами и противоаллергическими средствами.

Дальнейший интерес представлял анализ случаев проведения медикаментозной коррекции с целью купирования клинических проявлений НР при применении антибиотиков группы пенициллинов. Несмотря на высокую частоту развития несерьезных НР, назначение ЛС с целью купирования НР понадобилось в абсолютном большинстве случаев – 293 (85,7%; 81,5–89,2%). В остальных 49 случаях (14,3%; 10,8–18,5%) НР не требовали проведения дополнительной фармакотерапии. Среди фармакологических средств коррекции НР преобладали противоаллергические средства для перорального и наружного применения, глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон) и сорбенты.

Важным этапом оценки безопасности при применении лекарственных средств является определение степени достоверности ПСС между клиническими проявлениями НР и клинико-фармакологической характе-

ристикой лекарственного средства [10]. Одним из алгоритмов определения причинно-следственной связи «ЛС-НР» является алгоритм WHO-UMC, предложенный специалистами Центра ВОЗ по мониторингу лекарственной безопасности (г. Упсала, Швеция). Полученные результаты позволяют врачу правильно оценить сложившуюся клиническую ситуацию и своевременно предпринять необходимые лечебно-профилактические мероприятия для купирования НР. Результаты анализа ПСС между применением антибиотиков группы пенициллинов и возникающими при этом НР представлены на рисунке 3. Стоит обратить внимание на преобладание определенной и вероятной ПСС, что свидетельствует о высоком риске развития нежелательных реакций, обусловленных применением пенициллинов.

Второй этап анализа карт-извещений о НР был нацелен на изучение проблем, связанных с применением ЛС (DRP). Расчет суммарных значений DRP для случаев возникновения НР препаратов группы пенициллинов позволил получить следующие результаты: значения DRP в пределах 5–8 встречались в 2 случаях (6 DRP – 1 случай НР, 8 DRP – 1 случай), в 21 карте-извещении общее количество DRP составляло 9, а в 199 случаях НР – 10 DRP. В оставшихся 120 случаях НР значения DRP были выше 10 (минимальное – 11 DRP, максимальное – 19 DRP), что может свидетельствовать о вероятности нерационального выбора лекарственного препарата, неучтенного взаимодействия пенициллинов с другими ЛС, ошибок при подборе индивидуальных доз или кратности введения препарата. Распределение частоты отдельных значений DRP для антибиотиков пенициллинового ряда представлено на рисунке 4. Расчет общего количества DRP для всех случаев НР (3712 DRP) позволил определить среднее количество DRP, которое составило 10,85 на 1 пациента.

Также интерес представлял количественный анализ проблем, ассоциированных с применением различных представителей группы пенициллинов, по основным классификационным категориям. Показатели минимальных, максимальных значений и медианы DRP для каждого из препаратов представлены в таблице 2.

Изучение отдельных категорий системы DRP позволило выявить, что для всех изучаемых препаратов с максимальной частотой проблем, связанных с лекарственными препаратами, было зафиксировано в разделе «I» (*Intervention* – вмешательство). Высокие показания DRP в этом случае обусловлены вмешательствами со стороны врача в виде отмены подозреваемого препарата и назначения ЛС с целью коррекции НР.

Детальное изучение результатов расчета DRP по квалификационной категории «С» (причины развития НР) позволило выявить, что основными причинами развития проблем, ассоциированных с применением ЛС, являются различные нарушения режима дозирования ЛС (доза ЛС низкая/кратность редкая, доза ЛС высокая/кратность частая, неясные или неверные рекомендации по дозовому режиму и кратности введения). В соответствии с классификацией DRP PCNE V9.0, информация о нарушениях дозирования ЛС представлена в разделе C3 – *dose selection*

(выбор дозы). Результаты анализа данного раздела классификации карт-извещений о НР различных препаратов группы пенициллинов могут быть представлены следующим образом: превышение дозы подозреваемого ЛС наблюдалось в 9 случаях (2,6% от общего количества случаев НР на пенициллины; 1,2–4,9%), применение низких доз ЛС (ниже минимальной терапевтической дозы) – в 6 случаях (1,75%; 0,6–3,8%), отсутствие указаний на дозовый режим или неясные указания о применении (например, «1 таблетка» без указания на силу действия) – в 19 случаях (5,6% случаев; 3,4–8,5%). Основными причинами развития проблем, ассоциированных с применением антибиотиков пенициллинового ряда, были реакции индивидуальной чувствительности, проявлениями которых были аллергические реакции различной степени тяжести.

Анализ итоговых значений DRP для отдельных представителей группы пенициллинов показал, что максимальное значение DRP наблюдалось при назначении амоксициллина клавуланата (19 проблем) и препаратов амоксициллина (16 проблем) (табл. 3). Изучение этих случаев НР подтвердило нерациональное назначение антибактериальных препаратов при острой респираторной вирусной инфекции с нарушением дозового режима введения, что и обусловило такие высокие показатели. Минимальные значения DRP (6 и 8 проблем) наблюдались при применении этих же средств. Соответствующие случаи НР были ассоциированы с развитием аллергических реакций на фоне их рационального назначения.

Расчет медианы DRP показал наиболее высокие значения для бензатин бензилпенициллина, для остальных препаратов значения медианы были идентичны и составили 10 DRP/случай, при этом наибольший размах между минимальными и максимальными значениями DRP был характерен для амоксициллина клавуланата (max:min – 6:19), а наименьший – для бензилпенициллина (max:min – 10:11).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа карт-извещений о НР позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР при применении препаратов группы пенициллинов являются амоксициллина клавуланат и амоксициллин. Стоит отметить высокую частоту развития НР на фоне применения пенициллинов у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) – 142 случая. Клиническими проявлениями НР на антибиотики представленной группы были реакции лекарственной гиперчувствительности (309 случаев), диспепсические расстройства (28 случаев) и нарушения со стороны ЦНС (5 случаев). Частота серьезных нежелательных реакций составила 113 случаев (33% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком риске развития тяжелых НР при применении пенициллинов, сопровождающихся значительным снижением качества жизни пациентов.

Наиболее высокие показатели значений DRP наблюдались при применении амоксициллина клавуланата и амоксициллина, минимальные показатели значений DRP наблюдались при назначении препаратов бензилпенициллина.

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

## АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Борисов М.С. β-лактамы антибиотиков: современная позиция в пульмонологической практике // Практическая пульмонология. 2018. Т. 2. С. 76–82.
2. Коротков А. Самый популярный защищенный пенициллин // Российские аптеки. 2011. Т. 10. С. 66–69.
3. Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.Л., Зырянов С.К. Медикаментозные ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. №2. С. 93–103.
4. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T. Evaluation and management of Penicillin allergy // JAMA. 2019. Vol. 321. N 2. P. 188–199. DOI:10.1001/jama.2018.19283
5. Jung I.Y., Kim J.J., Lee S.J., Kim J., Seong H., Jeong W., Kim J.M. Antibiotic-related adverse drug reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea // Biomed Res Int. 2017. DOI: 10.1155 / 2017/4304973
6. Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать? // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. №6. С. 42–52.
7. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. №3–4. С. 48–58. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017
8. ATC/DDD Index 2019. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения: 05.08.2019)
9. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения: 10.09.2019)
10. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf) (дата обращения: 10.09.2019)
11. Binu K.M., Nimmy N.J., Varghese G.P. A survey of Drug related problems identified by community pharmacy in South India // International Journal of Pharmaceutical, chemical and biological sciences. 2012. Vol. 2. N 2. P. 368–374.
12. van Mil J.W., Westerlund L.O., Hersberger K.E., Schaefer M.A. Drug-related problem classification systems // Ann Pharmacother. 2004. Vol. 38. N 5. P. 859–867.
13. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7. №4. С. 215–223. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223
14. Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A., Reikvam A.R. Risk of drug-related problems for various antibiotics in hospital: assessment by use of a novel method // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2008. Vol. 17. N 8. P. 834–841. DOI: 10.1002/pds.1595
15. Paulino E.I., Bouvy M.L., Gastelurrutia M.A., Mara Guerreiro, Henk Buurma. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital // Pharm World Sci. 2004. Vol. 26. P. 353–356.
16. Abunahlah N., Elawaisi A., Velibeyoglu F.M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey // Int J Clin Pharm. 2018. Vol. 40. P. 360–367. DOI: 10.1007/s11096-017-0585-5
17. Adusumilli P.K., Adepu R. Drug related problems: an overview of various classification systems // Asian J Pharm Clin Res. 2014. Vol. 7. P. 7–10.
18. Abdela O.A., Bhagavathula A.S., Getachew H. Risk factors for developing drug-related problems in patients with cardiovascular diseases attending Gondar University Hospital, Ethiopia // J Pharm Bioallied Sci. 2016. Vol. 8. N4. P. 289–295.
19. Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., AbuRuz S., Alefan Q. Drug-related problems in a sample of outpatients with chronic diseases: a cross-sectional study from Jordan // Ther Clin Risk Manag. 2016. Vol. 12. P. 233–239. DOI: 10.2147/TCRM.S98165
20. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE DRP classification now 8.02.2017. URL: <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802> (дата обращения: 08.09.2019)
21. Eichenberger P.M. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system // Pharmacy World & Science. 2010. Vol. 3. N 32. P. 362–372.
22. Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антибактериальных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. №13. С. 322–334.
23. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7. №3. С. 109–119. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119

## АВТОРЫ

**Матвеев Александр Васильевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

**Крашенинников Анатолий Евгеньевич** – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID 0000-0002-7791-6071. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

**Егорова Елена Александровна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». ORCID 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

**Коняева Елена Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com.