

УДК 615.065



ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СИСТЕМЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.В. Матвеев^{1,2}, Е.А. Егорова¹, Е.И. Коняева¹, Э.Ю. Бекирова¹, Л.А. Аджимамутова¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение)
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

E-mail: avmcsmu@gmail.com

Получено 15.11.2020

Принята к печати 15.02.2021

Недостаток железа является наиболее распространенным дефицитом питательных микроэлементов во всем мире. Профилактика и лечение железодефицитных состояний является одной из важнейших проблем здравоохранения многих стран мира. Основными проблемами при этом остается своевременная постановка диагноза, устранение первопричины заболевания, а также выбор заместительной терапии препаратами железа и коррекции нежелательных реакций, возникающих при их применении.

Цель. Изучение особенностей развития нежелательных реакций антианемических препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись зарегистрированные за период 2009–2018 гг. на территории Республики Крым случаи возникновения нежелательных реакций при применении группы антианемических препаратов. Основными направлениями анализа карт-извещений стало изучение серьезности нежелательных реакций, достоверности причинно-следственной связи между подозреваемыми лекарственными препаратами и возникающими нежелательными реакциями, а также проблем, связанных с применением антианемических лекарственных средств (Drug related problems, DRP).

Результаты. Лидерами по частоте развития нежелательных реакций среди антианемических препаратов стали препараты железа в комбинации с другими препаратами (28 случаев, 42,4% от всех случаев развития НР). Наибольшее количество случаев было зарегистрировано у пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, при этом преобладали пациенты женского пола. Среди клинических проявлений нежелательных реакций преобладали случаи развития реакций лекарственной гиперчувствительности различной степени тяжести (40 случаев) и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (18 случаев). Изучение проблем, связанных с применением антианемических препаратов, позволили определить, что наиболее высокие показатели значений DRP (DRP=10) наблюдались при применении препаратов железа для парентерального применения и цианкобаламина. Минимальные показатели значений DRP (DRP=6) наблюдались при назначении препаратов железа протеина сукцинилата.

Заключение. Основой фармакотерапии различных видов анемий является восполнение запасов железа и витамина В₁₂ (цианкобаламина). Эффективность лечения пациентов при этом во многом зависит от их приверженности к лечению, которая обусловлена частотой и тяжестью нежелательных реакций, возникающих на фоне применения антианемических препаратов.

Ключевые слова: антианемические препараты; препараты железа; нежелательные реакции; проблемы, связанные с лекарственными препаратами; DRP; диспепсия

Список сокращений: DRP – проблемы, связанные с лекарственными препаратами; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ДИ – доверительный интервал; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; НР – нежелательные реакции; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ПСС – причинно-следственная связь; РЛГ – реакции лекарственной гиперчувствительности; ЦНС – центральная нервная система.

Для цитирования: А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Э.Ю. Бекирова, Л.А. Аджимамутова. Изучение безопасности применения антианемических препаратов с использованием метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):73-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-73-83

© А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Э.Ю. Бекирова, Л.А. Аджимамутова, 2021

For citation: A.V. Matveev, E.A. Egorova, E.I. Konyaeva, E.Yu. Bekirova, L.A. Adzhimamutova. Study of the safety of antianemic preparations by method of the system of problems related to medicinal preparations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):73-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-73-83

STUDY OF THE SAFETY OF ANTIANEMIC PREPARATIONS BY METHOD OF THE SYSTEM OF PROBLEMS RELATED TO MEDICINAL PREPARATIONS

A.V. Matveev^{1,2}, E.A. Egorova¹, E.I. Konyaeva¹, E.Yu. Bekirova¹, L.A. Adzhimamutova¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural unit)
Crimean Federal University named after S.I. Vernadsky
5/7, Lenin Bul., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: avmcsmu@gmail.com.

Received 15 Nov 2020

Accepted 15 Feb 2021

Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency worldwide. Prevention and treatment of iron deficiency conditions are some of the most important health problems in many countries of the world. At the same time, the main problems for it remain the timely diagnosis, elimination of the cause, as well as the choice of replacement therapy with iron-containing drugs and correction of adverse reactions (ADR) that occur during their use.

The aim. This research aims to study the peculiarities of the development of antianaemic drugs ADRs in patients living in the territory of the Republic of Crimea.

Materials and methods. The objects of research were cases of ADR occurrence associated with the use of a group of anti-anemic drugs and revealed during the 2009-2018 period in the territory of the Republic of Crimea. The main tasks in the analysis of notification forms were the study of the ADR severity, the causality assessment for suspected drugs and ADRs, as well as analysis of particular problems associated with the use of antianaemic drugs (Drug-related problems, DRP).

Results. Iron supplements in combination with other drugs became the leaders in the incidence of ADR among antianaemic drugs (28 cases, 42.4% of all cases of ADR). The largest number of cases was registered in patients aged from 18 to 30 years, with female patients prevailing. Among the clinical manifestations of ADR, the most cases were drug hypersensitivity reactions of varying severity (40 cases) and disorders of the gastrointestinal tract (18 cases). The study of the problems associated with the use of antianaemic drugs made it possible to determine that the highest rates of DRP values were observed with the use of iron preparations for parenteral use and cyanocobalamin. The minimal DRP values were observed when prescribing iron protein succinylate preparations.

Conclusion. The basis of pharmacotherapy for various types of anemias is the replenishment of iron and vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) depots. The effectiveness of the treatment in these cases largely depends on the patient's adherence to treatment, which is, in turn, depends on the frequency and severity of ADRs that occur during the use of antianaemic drugs.

Keywords: antianaemic drugs; iron supplements; adverse reactions; drug problems; DRP; dyspepsia

Abbreviations: DRP – Drug-related problems; WHO – World Health Organization; CI – confidence interval; MP – medicinal products; INN – international non-proprietary name; ADR – adverse drug reactions; MSS – musculoskeletal system; CR – causal relationship; DHR – drug hypersensitivity reactions, CNS – central nervous system

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире анемии подвержено около 25% населения [1], вследствие чего дефицит железа является одной из самых распространенных проблем здравоохранения большинства стран мира [2]. Основными категориями пациентов, страдающими анемиями, являются дети дошкольного возраста (47,4%, 95% доверительный интервал (ДИ) 45,7–49,1), беременные женщины (41,8%, 95% ДИ 39,9–43,8), а также небеременные женщины детородного возраста (30,2%, ДИ 28,7–31,6) [2]. Группами, подверженными значительному риску потери железа и развития анемий, являются также женщины в пременопаузе и пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника [3].

Основой фармакотерапии состояний, обусловленных дефицитом железа, являются пероральные и

парентеральные препараты двух- и трехвалентного железа [4]. Высокая эффективность представленных препаратов, к сожалению, не исключает возможность развития нежелательных реакций (НР) при их применении [5]. Пероральное введение препаратов железа ассоциируется с развитием у пациентов нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [6], что подтверждает мета-анализ, проведенный Tolkien Z. и соавт. [3]. В представленном исследовании частота развития запора у пациентов, принимающих препараты железа *per os*, составила 12%, диарея наблюдалась у 8%, а тошнота – у 11% пациентов. Также это исследование позволило выявить, что часто развития желудочно-кишечных проявлений НР при пероральном применении препаратов железа была в 2 раза выше, чем у пациентов группы контроля, и в 3 раза выше, чем у пациентов, получавших препараты железа в виде парентеральных лекарственных форм [3].

Введение парентеральных форм препаратов железа значительно реже ассоциируется с развитием нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, однако не исключены риски развития тяжелых псевдоаллергических реакций (частота развития 1/200000 случаев), проявляющихся резкой гипотонией, потерей сознания, крапивницей, бронхоспазмом [7].

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей развития НР при применении антианемических препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны зарегистрированные за период 2009–2018 гг. на территории Республики Крым случаи возникновения НР при применении группы антианемических препаратов. Информация о НР на представленную группу лекарственных средств (ЛС) содержалась в базе спонтанных сообщений с ограниченным доступом ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Выявление случаев развития НР на антианемические препараты проводилось с использованием кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации ЛС ВОЗ,¹ данных инструкций Государственных реестров лекарственных средств Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации). В соответствии с АТХ-классификацией антианемическим препаратам присвоен код ВОЗ. В состав представленной фармакологической группы входят группы препаратов железа (ВОЗА), витамины В₁₂ и фолиевая кислота (ВОЗВ) и другие антианемические препараты (ВОЗХ).

Анализ серьезности НР был проведен в соответствии со статьей 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».²

Изучение степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) проводилось в соответствии с алгоритмами Наранжо и Karch F.E., Lasagna L.³ [8]. В соответствии с алгоритмом Наранжо, степень ПСС оценивается определенным количеством баллов, полученных при ответе на вопросы опросника. Категории степени достоверности, выраженные в баллах, классифицируются следующим образом: определенная (9 и более баллов), вероятная (5–8 баллов), возможная (1–4 балла), сомнительная (0 и

менее баллов). Оценка ПСС с помощью алгоритма Karch-Lasagna предполагает ответ на 5 вопросов с их балльной оценкой и выделением 5 основных категорий ПСС: определенной (8 и более баллов), вероятной (6–7 баллов), возможной (4–5 баллов), условной (1–3 балла), маловероятной (0 и менее баллов).

Тип нежелательных реакций определяли с использованием двух основных классификаций: классификации ВОЗ и классификации Will-Brown [9]. В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют 6 основных типов НР (тип А – НР зависят от дозы, тип В – НР независимые от дозы, тип С – НР связанные с длительным приемом ЛС, тип D – отсроченные НР, тип E – реакции отмены, тип F – отсутствие эффекта). Классификация Will-Brown предусматривает 9 типов НР: тип А – усиленные, зависящие от дозы, проходящие при отмене или снижении дозы; тип В – действие на микроорганизмы (например, прием антибиотиков – кандидоз); тип С – химические, зависящие от концентрации; тип D – НР, связанные с методом доставки, формой ЛС (например, окклюзии сосудов частичками ЛС), тип E – НР отмены, физическая зависимость; тип F – НР обусловлены врожденным дефектом метаболизма; тип G – генетическое повреждение; тип H – реакции гиперчувствительности; тип U – не входящие в классификацию. В основе классификации НР, предложенной ВОЗ, лежит распределение всех НР по предвиденности НР и зависимости от дозы. Использование классификации НР Will-Brown, в свою очередь, позволяет более полно характеризовать НР, включая выявление НР, обусловленных генетическими повреждениями, врожденными дефектами метаболизма, влияние ЛП на микроорганизмы.

Вторым этапом анализа карт-извещений о НР антианемических препаратов стало изучение проблем, связанных с применением ЛС (Drug related problems, DRP). Согласно Pharmaceutical Care Network of Europe (PCNE) DRP определяется как «событие или обстоятельство, связанное с лекарственной терапией, которое фактически или потенциально препятствует достижению желаемых результатов фармакотерапии пациентом»⁴ [10–14]. Анализ DRP проводился с использованием обновленной версии квалификационной системы DRP PCNE V9.0 [13], позволяющей оценить проблемы, причины и вмешательства, связанных с DRP [19]. Отличием девятой версии системы PCNE V 9.0 является включение в анализ категории А (Acceptance) – «Принятие вмешательства». Вариантами принятия вмешательства (код «А») являются следующие: вмешательство приемлемо, вмешательство не приемлемо либо информация о принятии определенных вмешательств отсутствует.

Проведение оценки полученных результатов DRP позволяет выявлять основные факторы, способствующие развитию осложнений при применении ЛС. Среди таких факторов можно выделить нерациональный

¹ ATC/DDD Index 2019. Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/.

² Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Электронный ресурс: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (ссылка активна на 10.12.2019).

³ Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. – Под редакцией М.В. Журавлевой. – Москва. – 2019. 42 с.

⁴ PCNE Classification for Drug-Related Problems V9. Available at: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf

выбор ЛС, нарушение режима дозирования, отсутствие учета возможного взаимодействия препаратов между собой. Случаи развития НР, характеризующиеся низкими показателями DRP, свидетельствуют об относительной безопасности фармакотерапии для пациента. Для определения границ доверительных интервалов использовали метод Клоппера-Пирсона [15].

Каждый случай развития НР при применении антианемических препаратов был оценен тремя исследователями (Матвеев А.В., Егорова Е.А., Бекирова Э.Ю.), при возникновении разногласий между ними учитывалось мнение четвертого эксперта (Коняева Е.И.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проведения анализа нежелательных последствий применения антианемических препаратов (АТХ-код В03) из региональной базы данных ARCADE были отобраны 66 карт-извещений о НР (2009–2018 гг.), что составило 0,96% от всего количества случаев НР, зарегистрированных за соответствующий период в Республике Крым (6843 карт-извещений). Распределение антианемических препаратов по отдельным фармакологическим группам было следующим: 53 случая (80,3%) развития НР на препараты железа и 13 случаев (19,7%) – на препараты витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (табл. 1).

Важно отметить высокую частоту развития НР на препараты железа в комбинации с другими препаратами (28 случаев, 42,4% от всех случаев развития НР на антианемические препараты). Среди отдельных представителей комбинированных лекарственных средств лидером по частоте развития НР был препарат, содержащий в своем составе железа сульфат (II) и аскорбиновую кислоту, – 20 случаев НР, реже НР были обусловлены применением комбинации железа глюконата дигидрата и марганца и меди глюконата – 5 случаев. Два случая развития НР были связаны с применением комбинации железа fumarата, цианокобаламина, фолиевой кислоты, пиридоксина гидрохлорида и натрия докусата и 1 случай НР – с применением комплекса железа аммония цитрата с фолиевой кислотой и цианокобаламином.

Изучение гендерных особенностей развития НР на антианемические препараты позволило определить, что в большинстве случаев НР наблюдались у пациентов женского пола (50 случаев, 83,3%), что может быть связано с более высокой частотой развития железодефицитной анемий, обусловленных менструальными кровопотерями, родовой деятельностью, лактацией [16].

Научный интерес представлял также анализ возрастных категорий пациентов, у которых были зарегистрированы случаи развития НР на антианемические препараты. В 4 случаях (4,5% от общего количества случаев) НР наблюдались у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет). В остальных 62 картах-извещениях НР наблюдались у пациентов старше 18 лет. Распределение частоты случаев НР на антиане-

мические препараты в этой возрастной группе представлено на рисунке 1.

Анализ путей введения антианемических препаратов у пациентов с клиническими проявлениями НР позволил выявить преобладание перорального введения (43 случая, 65,2%). Значительно реже препараты вводились парентерально (внутривенно – 4 случая, 6%, внутримышечно – 15 случаев, 22,7%). В 4 случаях информация о пути введения подозреваемых ЛС отсутствовала.

Среди клинических проявлений нежелательных реакций, возникающих у пациентов на фоне применения антианемических препаратов, преобладали случаи развития реакций лекарственной гиперчувствительности (РЛГ) различной степени тяжести (крапивница, гиперемия кожных покровов – 36 случаев (54,5%), ангионевротический отёк – 2 случая (3,0%), анафилактический шок – 2 случая (3,0%)). В 18 случаях (27,3%) у пациентов наблюдались различные клинические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, диарея, тошнота, спастические боли). Гемодинамические нарушения (вялость, гипотензия) и нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение) наблюдались значительно реже (по 3 случая развития НР). Распределение остальных случаев НР по их клиническим проявлениям представлено на рисунке 2.

Полученные данные подтверждают результаты других исследований о возможности развития РЛГ при парентеральном введении препаратов железа [17–20], что требует тщательного наблюдения за состоянием пациента во время осуществления инфузии, а в случае развития острых реакций гиперчувствительности своевременного распознавания и незамедлительного медикаментозного вмешательства.

Высокая частота развития РЛГ обусловила необходимость в проведении дополнительного анализа случаев по сопутствующему аллергоанамнезу пациентов (бытовая, контактная, лекарственная аллергия). Количество пациентов с отягощенным аллергоанамнезом составило 2 пациента, у остальных пациентов (64 случая) аллергоанамнез был не отягощен.

Не менее важным фактором, способствующим развитию НР ЛС, является одновременное назначение 2 и более лекарственных препаратов. Согласно данным Thong В. и соавт., количество назначаемых лекарственных препаратов является одним из наиболее значимых факторов риска развития НР [21]. Результаты проведенного анализа карт-извещений позволили выявить, что в большинстве случаев (32 случая, 48,5%) антианемические препараты применялись в виде монотерапии, в 14 случаях (21,2%) в состав фармакотерапии пациента входил 1 сопутствующий препарат. Реже наблюдалось одновременное назначение 3 и более препаратов: 2 сопутствующих ЛС – 5 случаев (7,6%), 3 сопутствующих ЛС – 8 случаев (12,1%), 4 сопутствующих ЛС – 4 случая (6,1%), 5 сопутствующих ЛС – 2 случая (3%), 6 сопутствующих ЛС – 1 случай (1,5%).

Таблица 1 – Распределение случаев развития НР при применении отдельных представителей группы антианемических препаратов

Представители группы антианемических препаратов	АТХ-код	Количество карт-извещений, абсолютное значение	Количество карт-извещений от общего количества случаев НР на антианемические препараты, %
Препараты железа (II) для приема внутрь			
Фумарат железа	B03AA02	5	7,6
Сульфат железа	B03AA07	2	3,0
Препараты железа (III) для приема внутрь			
Препараты железа для приема внутрь	B03AB	3	4,6
Железа (III) гидроксид полимальтозат	B03AB05	2	3,0
Железа протеин сукциниллат	B03AB09	2	3,0
Препараты железа для парентерального применения			
Препараты железа для парентерального применения	B03AC	11	16,7
Препараты железа в комбинации с другими препаратами			
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	B03AE10	28	42,4
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота			
Цианокобаламин	B03BA01	12	18,2
Фолиевая кислота	B03BB01	1	1,5

Таблица 2 – Показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении антианемических препаратов

Представители группы антианемических препаратов	Минимальное значение DRP	Максимальное значение DRP	Медиана DRP	Размах
Препараты железа (II) и железа (III) для приема внутрь				
Фумарат железа	10	8	9	2
Препараты железа для приема внутрь	9	9	9	0
Сульфат железа	9	10	9,5	1
Железа (III) гидроксид полимальтозат	9	10	9,5	1
Железа протеин сукциниллат	6	6	6	0
Препараты железа для парентерального применения				
Препараты железа для парентерального применения	6	1	10	6
Препараты железа в комбинации с другими препаратами				
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	8	10	9	2
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота				
Цианокобаламин	9	14	10	5
Фолиевая кислота	10	10	10	0

Таблица 3 – Суммарные показатели медианы, максимальных и минимальных значений DRP для случаев развития НР при применении антианемических препаратов в соответствии со стандартными квалификационными категориями

Лекарственный препарат	Категория «Р»	Категория «С»	Категория «I»	Категория «А»	Категория «О»	Итоговое значение DRP
Препараты железа (II) и железа (III) для приема внутрь						
Фумарат железа	1(1:1)	1(1:1)	5 (4:6)	1(1:1)	1(1:1)	9 (8:10)
Препараты железа для приема внутрь	1(1:1)	1(1:2)	5 (4:5)	1(1:1)	1(1:1)	9(9:9)
Сульфат железа	1(1:1)	1(1:1)	5,5 (5:6)	1(1:1)	1(1:1)	9,5 (9:10)
Железа (III) гидроксид полимальтозат	1(1:1)	1(1:1)	5,5 (5:6)	1(1:1)	1(1:1)	9,5 (9:10)
Железа протеин сукцинилат	1(1:1)	1(1:1)	2(2:2)	1(1:1)	1(1:1)	6(6:6)
Препараты железа для парентерального применения						
Препараты железа для парентерального применения	1(1:1)	1 (0:3)	6 (2:7)	1(1:1)	1(1:1)	10 (6:12)
Препараты железа в комбинации с другими препаратами						
Препараты железа в комбинации с другими препаратами	1(1:1)	1(1:1)	5(4:6)	1(1:1)	1(1:1)	9(8:10)
Витамин В₁₂ и фолиевая кислота						
Цианокобаламин	1(1:2)	1(1:4)	6(5:7)	1(1:1)	1(1:1)	10 (9:14)
Фолиевая кислота	1(1:1)	1(1:1)	6(6:6)	1(1:1)	1(1:1)	10(10:10)

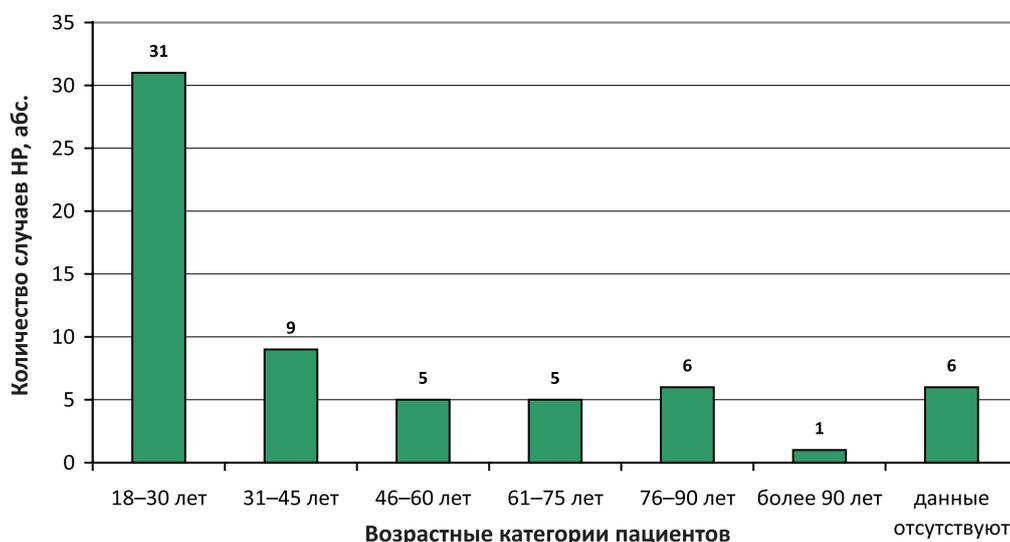


Рисунок 1 – Распределение частоты случаев НР на антианемические препараты в соответствии с возрастными категориями пациентов

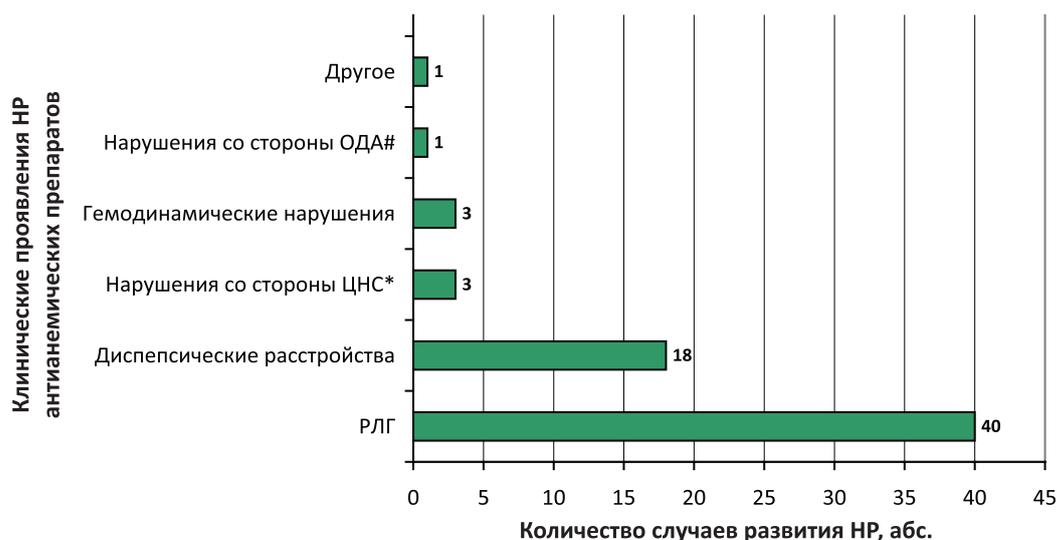


Рисунок 2 – Распределение случаев НР на антианемические препараты по их клиническим проявлениям

Примечание: * – центральная нервная система, # – опорно-двигательный аппарат

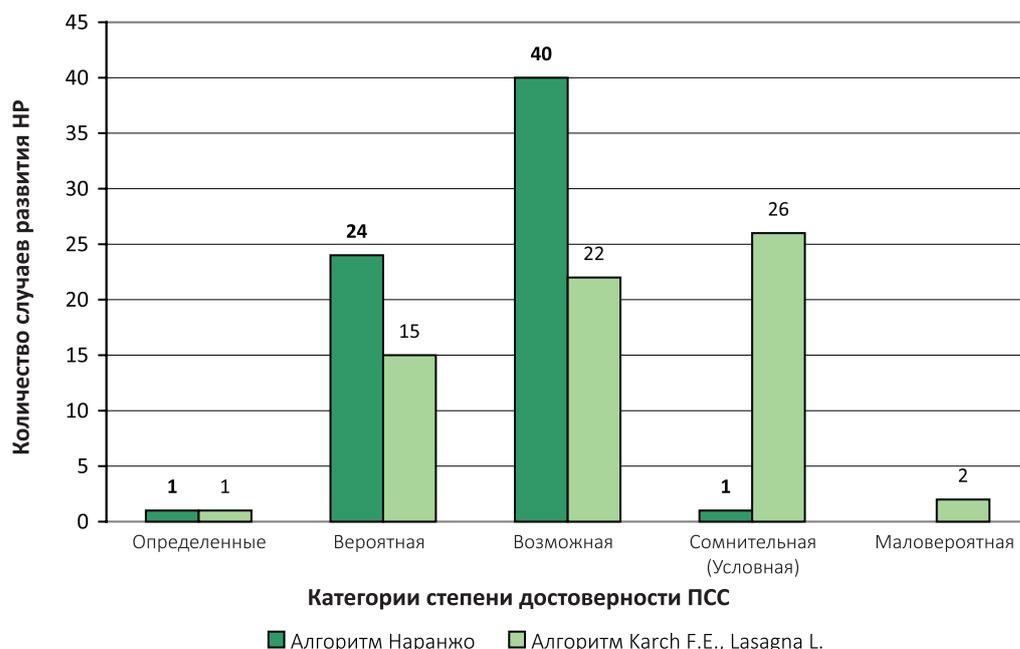


Рисунок 3 – Распределение случаев НР по степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС – НР» в соответствии с алгоритмом Нارانжо и Karch F.E., Lasagna L.

Важным этапом оценки безопасности антианемических средств ЛС является выявление и оценка случаев серьезных НР, требующих от врача своевременной отмены лекарственного препарата, госпитализации пациента и/или проведения неотложной фармакотерапии. Соответственно Федеральному закону Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» к категории серьезных нежелательных реакций относят такие НР, которые приводят к смертельному исходу, к госпитализации или продлению ее сроков, инвалидизации или врожденным аномалиям развития пациентов либо представляют собой угрозу жизни пациентов.

Распределение случаев НР на антианемические препараты в соответствии с критериями их серьезности было представлено следующими результатами: угроза жизни пациента – 4 случая (6,1%), временная нетрудоспособность – 3 случая (4,5%), потребность в госпитализации пациента или продление её сроков – 4 случая (6,1%). Угрожающие жизни состояния (2 случая анафилактического шока и 2 случая ангионевротического отека) были обусловлены введением железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (2 случая), железа (III) гидроксид полимальтозата (1 случай) и комбинированного препарата железа (железа фумарат+цианокобаламин+фолиевая кислота+пири-

доксин+докузат натрия) 1 случай. Потребность в госпитализации или ее продлении были обусловлены развитием у пациентов РЛГ в виде сливной сыпи, а также выраженными диспепсическими проявлениями НР (тошнота, рвота).

В случае исследуемой группы препаратов, частота серьезных НР составила 8 случаев (12,1%), что свидетельствует о высокой степени безопасности пациентов при применении антианемических препаратов. Это приобретает особо важное значение в связи с необходимостью длительной фармакотерапии анемий. Средняя продолжительность курса приема пероральных препаратов железа при железодефицитной анемии составляет от 3 (ЖДА легкой степени тяжести) до 6 месяцев (ЖДА тяжелой степени тяжести)⁵ [22].

Изучение частоты и особенностей медикаментозной коррекции, назначаемой врачами с целью купирования НР антианемических препаратов, позволило получить следующие результаты: потребность в медикаментозной коррекции являлась необходимой в 30 случаях НР (45,5%), в остальных 36 случаях (54,5%) дополнительные ЛС для купирования клинических проявлений НР антианемических препаратов не назначались. Основными средствами коррекции НР, возникающих на фоне применения антианемических препаратов, являлись антигистаминные препараты 1 и 2 поколений (дифенгидрамин, хлоропирамина гидрохлорид, лоратадин), системные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), а также противорвотные средства.

Оценка безопасности лекарственных средств включает в себя также определение степени достоверности ПСС между клинико-фармакологической характеристикой лекарственного средства и клиническими проявлениями НР³ [8]. Важно отметить, что на данный момент определение ПСС является важнейшим этапом оценки сообщений о НР, которое проводится в национальных и региональных системах фармаконадзора многих стран мира [23].

В проведенном нами исследовании изучение ПСС проводилось с использованием алгоритмов Наранжо и Karch F.E., Lasagna L. Результаты анализа ПСС между применением антианемических препаратов и возникающими нежелательными последствиями для пациентов представлены на рисунке 3. Наиболее частыми категориями достоверности ПСС, в соответствии с алгоритмом Наранжо, являлись вероятная и возможная ПСС, что свидетельствует о наличии достоверной связи между применением лекарственного препарата и развившейся НР. Анализ карт-извещений с использованием алгоритма Karch F.E., Lasagna L. позволил выявить высокую частоту возможной и сомнительной ПСС, что можно было объяснить от-

сутствием в карте-сообщении указаний на время возникновения нежелательной реакции, а также отсутствием информации о результатах повторного введения подозреваемого ЛС.

Изучение типов НР осуществлялось с использованием классификации ВОЗ и классификации Will-Brown. Анализ типов НР в соответствии с классификацией ВОЗ позволил определить, что в 42 случаях (63,3%) наблюдались независимые от дозы НР (тип В), в остальных 24 случаях имели место НР, зависящие от дозы (тип А). Распределение НР по типам в соответствии с классификацией Will-Brown позволило получить аналогичные результаты: НР типа Н (реакции гиперчувствительности) наблюдались в 42 случаях, а НР типа А (усиленные, зависящие от дозы) – в 24 случаях.

Следующим этапом научного исследования случаев развития НР при применении антианемических препаратов стало изучение проблем, связанных с применением ЛС (DRP) [29]. Расчет суммарных показателей значений DRP для случаев возникновения НР позволил получить следующие результаты: значения DRP в пределах 5-8 наблюдались в 11 случаях (6 DRP – 6 случаев, 7 DRP – 1 случай, 8 DRP – 4 случая), в большинстве карт-извещений количество DRP находилось в пределах 9-10 (по 25 случаев соответственно). В 6 случаях значения DRP были выше 11 (11 DRP – 2 случая, 12 DRP – 2 случая, 13 DRP – 1 случай, 14 DRP – 1 случай), что может свидетельствовать о вероятности неправильного подбора доз при назначении антианемических препаратов или нерационального выбора самого антианемического препарата. Общее количество DRP для всех случаев развития НР составило 623 DRP, что позволило выявить среднее количество DRP на 1 пациента – 9,4 DRP.

Далее нами был проведен количественный анализ проблем, ассоциированных с применением различных представителей группы антианемических препаратов по основным классификационным категориям АТХ-классификации. Для каждого из представителей группы антианемических препаратов были рассчитаны показатели минимальных и максимальных значений, а также медианы DRP (табл. 2).

Изучение отдельных категорий системы DRP («Р», «С», «I», «А», «О») позволило выявить, что для всех изучаемых препаратов максимальное количество проблем, связанных с лекарственными препаратами, было зафиксировано в разделе «I» (Intervention – вмешательство). Высокие значения DRP в представленных случаях могут быть обусловлены вмешательствами со стороны врача в виде отмены или снижения дозы подозреваемого лекарственного средства и назначения дополнительной фармакотерапии с целью коррекции возникшей НР.

Анализ итоговых значений DRP для отдельных представителей антианемических препаратов показал, что максимальное значение DRP наблюдалось при назначении препаратов железа для паренте-

⁵ Национальный стандарт Российской Федерации. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200068753>.

рального введения (10 DRP), цианокобаламина (10 DRP) и фолиевой кислоты (10 DRP) (табл. 3). Изучение этих случаев НР подтвердило нерациональное назначение цианокобаламина при хроническом панкреатите в виде самолечения и препаратов железа при поясничной дистопии правой почки, что и обусловило такие высокие показатели. Минимальные значения DRP (6 проблем) наблюдались при применении этих же средств. Соответствующие случаи НР были ассоциированы с развитием аллергических реакций на фоне их рационального назначения.

Результаты анализа представленные в таблице 3 позволили выявить, что наибольший размах между минимальными и максимальными значениями DRP был характерен для препаратов железа для парентерального введения (max : min – 6 : 12), а наименьший для препаратов железа протеин сукцинилата (max:min – 6:6), препаратов железа для приема внутрь (9:9) и фолиевой кислоты (10:10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение критериев безопасности антианемических препаратов, в том числе препаратов железа, является актуальной проблемой во всем мире. Это обусловлено в первую очередь тем, что железодефицитная анемия является клиническим симптомом многих заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность, рак, хроническая сердечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника [25].

Исследование, проведенное Goodnough L.T. (2012), позволило подтвердить полученные нами результаты о высокой частоте развития НР со стороны ЖКТ при применении пероральных форм препаратов железа. Согласно данным автора, частота развития подобных нарушений составила более 30% среди получавших лечение пациентов [26]. Парентеральное введение препаратов железа, согласно данным зарубежных исследователей, характеризуется менее благоприятным профилем безопасности. В первую очередь, внутривенное введение препаратов железа может сопровождаться риском развития анафилактических реакций [27; 28]. По данным Szebeni J. и соавт. (2015) распространенность реакций гиперчувствительности на фоне парентерального введения препаратов железа составляет около 0,1% [29]. Более высокая частота развития реакций гиперчувствительности (1,4%) на фоне применения препаратов железа была определена в ретроспективном исследовании, проведенном австралийскими исследователями на основании историй болезни пациентов с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2019 г. в городской сети здравоохранения [30]. Среди основных факторов риска развития реакций гиперчувствительности на фоне введения препаратов железа исследователи выделяют следующие: быстрая скорость инфузии железа, отягощенный аллергологический анамнез пациента, тяжелая атопия, системные воспалительные заболевания [31]. Многочисленные

исследования подтвердили также полученные нами данные о более частом развитии серьезных реакций гиперчувствительности у пациентов женского пола, что обусловлено высокими показателями распространенности анемии и необходимостью назначения препаратов железа представленной категории пациентов [32]. В этом случае представляет интерес исследование Qassim A. и соавт. (2018), направленное на изучение эффективности и безопасности внутривенного введения препаратов полимальтозата железа в лечении дефицита железа во время беременности. Ретроспективное когортное исследование 213 беременных женщин было проведено с января 2014 г. по январь 2016 г. в клинической больнице третичного уровня. Данные о развитии нежелательных реакций на препараты железа были собраны из историй болезни и электронных записей. Результаты исследования подтвердили достаточно высокую частоту развития НР при внутривенном введении препаратов (23,5%), основными из которых являлись местные реакции в месте введения препаратов (n=8, 16%), головная боль (n=8, 16%), симптоматическая гипотония (n=8, 16%), боль в спине (n=7, 14%), изжога (n=6, 12%). В одном случае введение полимальтозата железа сопровождалось развитием тяжелой анафилактической реакцией, проявляющейся хрипами, стеснением в груди, повышением уровня артериального давления. Стоит отметить, что у 32 женщин (15%) наблюдались побочные эффекты, требующие прекращения лечения и купирования симптомов НР [33].

Другим нежелательным последствием применения препаратов парентерального железа может являться способность изучаемых лекарственных средств снижать хемотаксис и способность полиморфно-ядерных клеток к фагоцитарной активности, что приводит к увеличению риска развития инфекционных процессов на фоне их введения [32]. Проведенное нами ретроспективное изучение спонтанных сообщений в Республике Крым не выявило подобных НР, что может быть обусловлено достаточно низкой частотой их возникновения, а также тяжестью их распознавания на этапе пострегистрационного применения препаратов.

Результаты исследований подтверждают достаточно низкую частоту развития НР на фоне применения антианемических препаратов, однако парентеральное введение препаратов железа может сопровождаться развитием тяжелых анафилактических реакций, представляющих угрозу жизни пациентов, что требует возможности своевременного оказания неотложной помощи пациентам с подобными проявлениями НР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ карт-извещений о НР, зарегистрированных в Республике Крым, позволили выявить, что препаратами-«лидерами» по частоте развития НР

при применении антианемических препаратов являются комбинированные препараты железа. Наиболее частыми клиническими проявлениями НР были реакции лекарственной гиперчувствительности (40 случаев) и диспепсические расстройства (18 случаев). Частота серьезных нежелательных реакций составила 8 случаев (12,1% от общего количества НР), что свидетельствует о достаточно высоком профиле безопасности антианемических препаратов.

Изучение проблем, связанных с применением антианемических препаратов, позволили определить, что наиболее высокие показатели значений

DRP наблюдались при применении препаратов железа для парентерального применения и цианокобаламина. Минимальные показатели значений DRP наблюдались при назначении препаратов железа протеина сукцинилата.

Оптимизация лекарственной фармакотерапии и предотвращение DRP позволяет не только снизить частоту развития НР, но также и значительно повысить приверженность пациентов к лечению, что имеет важнейшее значение при долгосрочной поддерживающей терапии железодефицитных и мегалобластных анемий.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Матвеев – работа над концепцией и дизайном исследования, обработка результатов;
Е.А. Егорова – статистическая обработка результатов, написание текста; Е.И. Коняева – написание текста статьи; Э.Ю. Бекирова – написание текста, статистическая обработка результатов;
Л.А. Аджимамутова – обработка результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 // *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol. 12, No. 4. – P. 444–454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
- Жорова В.Е., Хилькевич Е.Г. Частота и распространенность железодефицитной анемии // *Медицинский Совет.* – 2018. – №13. – С. 78–81. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-78-81.
- Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No.2. – P. e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
- Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы // *Педиатрическая фармакология.* – 2015. – Т.12, №5. – С. 609–613. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1464.
- DeLoughery T.G. Safety of Oral and Intravenous Iron // *Acta Haematol.* – 2019. – Vol. 142, No.1. – P. 8-12. DOI: 10.1159/000496966.
- Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia // *Expert Opin Drug Saf.* – 2018. – Vol. 17, No.2. – P. 149–159. DOI: 10.1080/14740338.2018.1400009.
- Avni T., Bieber A., Grossman A., Green H., Leibovici L., Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc.* – 2015. – Vol. 90, No.1. – P. 12–23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007.
- Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. 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.
- Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th Edition. Wiley. – 2004. – 762 p.
- Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S. Classification of drug-related problems // *Tidsskr nor Laegeforen.* – 2007. – Vol. 127. – P. 3073–3076.
- Fog A. F., Kvalvaag G., Engedal K., Straand J. Drug-related problems and changes in drug utilization after medication reviews in nursing homes in Oslo, Norway // *Scandinavian journal of primary health care.* – 2017. – Vol. 35, No.4. – P. 329–335. DOI: 10.1080/02813432.2017.1397246.
- Szilvay A., Somogyi O., Meskó A., Zekó R., Hankó B. Qualitative and quantitative research of medication review and drug-related problems in Hungarian community pharmacies: a pilot study // *BMC Health Serv Res.* – 2019. – Vol. 19, No.1. – P. 282. DOI:10.1186/s12913-019-4114-1
- Basger B.J., Moles R.J., Chen T.F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 799–815. DOI: 10.1007/s00228-014-1686-x.
- Ma S.N., Zaman Huri H., Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 505–524. DOI:10.2147/TCRM.S194921.
- Clopper C. J., Pearson E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial // *Biometrika.* – 1934. No.26. – P. 404–413.
- Зайченко А.В., Лыткин Д.В. Применение пероральных и парентеральных препаратов железа у пациентов с тяжелыми формами железодефицитной анемии // *Репродуктивная эндокринология.* – 2015. – Т. 4, №24. – С. 30–36.
- Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S.,

- Locatelli F., Patni S., Rampton D., Weiss G., Folkersen J. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, No.21. – P. 5025–36. DOI: 10.1111/bph.13268.
18. Rampton D., Folkersen J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S., Szebeni J., Weiss G. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 1671–6. DOI: 10.3324/haematol.2014.111492.
 19. Govindappagari S., Burwick R.M. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, No.4. – P. 366–376. DOI: 10.1055/s-0038-1668555.
 20. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia // *Med Clin North Am.* – 2017. – Vol.101, No.2. – P. 319–32.
 21. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71, No.5. – P. 684–500.
 22. Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л., Галявич А.С., Александрова Е.Б. Терапия железодефицитной анемии в гериатрической практике // *PMЖ.* – 2020. – №9. – С. 59–64.
 23. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» // *PMЖ.* – 2013. – №5. – С. 38–43.
 24. Alazzam S., 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.
 25. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, No.10. – P. 818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
 26. Goodnough L.T. Iron deficiency syndromes and ironrestricted erythropoiesis (CME) // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52, No.7. – P. 1584–1592. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x.
 27. Walters B.A., Van Wyck D.B. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20, No.7. – P. 1438–1442. DOI: 10.1093/ndt/gfh811.
 28. Morales Mateluna C.A., Scherer Hofmeier K., Bircher A.J. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, No.5. – P. 827–830. DOI: 10.1111/all.13106.
 29. Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 5025–5036.
 30. Stojanovic S., Graudins L.V., Aung A.K., Grannell L., Hew M., Zubrinich C. Safety of Intravenous Iron Following Infusion Reactions // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9, No.4. – P. 1660–1666. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.028.
 31. Rampton D., Folkersen J., Fishbane S., Hedenus M., Howaldt S., Locatelli F., Patni S., Szebeni J., Weiss G. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 1671–6. DOI: 10.3324/haematol.2014.111492.
 32. Nathell L., Gohlke A., Wohlfeil S. Reported Severe Hypersensitivity Reactions after Intravenous Iron Administration in the European Economic Area (EEA) Before and After Implementation of Risk Minimization Measures // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, No.1. – P. 35–43. DOI:10.1007/s40264-019-00868-5.
 33. Qassim Аю, Gergis R.G., Jeffries B., Grivell R.M., Grzeskowiak L.E. Use of intravenous iron polymaltose in the management of iron deficiency in pregnancy: A retrospective cohort study // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 58, No.2. – P. 163–169. DOI: 10.1111/ajog.12645.

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала РМАНПО. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицин-

ской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-5301-8608. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com

Бекирова Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4097-2376. E-mail: elvira8300@mail.ru

Аджимамутова Ление Аджимамбетовна – студентка 5-го курса фармацевтического факультета (специальность «Фармация») Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-7498-723X. E-mail: lenie.ajimamutova@yandex.ru