

ОПЫТ РЕГИСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В КЛИНИКЕ КРАСНОЯРСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Е. Бочанова, кандидат медицинских наук,
Н. Шнайдер, доктор медицинских наук,
Д. Дмитренко, доктор медицинских наук,
Е. Шаповалова, кандидат медицинских наук,
О. Веселова, кандидат медицинских наук,
О. Шилкина,
Т. Потупчик, кандидат медицинских наук
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
E-mail: bochanova@list.ru

Представлен опыт регистрации побочных реакций на противоэпилептические препараты. Подготовка врачей по вопросам фармакологического надзора, внесение сведений о нежелательных побочных реакциях на лекарственные препараты в структуру клинического диагноза, соблюдение требований современной нормативной базы по фармакологическому надзору способствуют повышению выявляемости побочных эффектов лекарственных средств.

Ключевые слова: фармакология, эпилепсия, нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты.

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств – один из глобальных приоритетов современного здравоохранения. По данным ВОЗ, нежелательные побочные реакции (НПР) входят в десятку ведущих причин смерти во многих странах мира. Специалисты здравоохранения сообщают далеко не о всех осложнениях применения лекарственных препаратов, с которыми они сталкиваются, что часто обусловлено недостаточными знаниями о фармакологическом надзоре, боязнью административных санкций, недооценкой значимости такой информации [6].

Основным методом сбора информации о НПР является фиксирование спонтанных сообщений. Согласно Российскому законодательству [10], источниками подобных сведений являются все субъекты обращения лекарственных средств (врачи, работники аптек, пациенты, производители лекарств).

В последние годы в России ведется активная работа по развитию системы фармакологического надзора. В результате, по данным Росздравнадзора, количество сообщений о НПР на лекарственные препараты в 2014 г. увеличилось на 25% по сравнению с 2013 г. (см. рисунок) [1].

Осложнения лекарственной терапии включены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра,

внедренную в практику учреждений здравоохранения Российской Федерации Приказом Минздрава России от 27.05.97 №170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра». В связи с этим сведения о выявленных НПР целесообразно фиксировать в медицинских документах пациента [7].

Для предоставления данных о безопасности лекарственных средств в регуляторные органы необходимо заполнить Извещение о нежелательной реакции на лекарственное средство или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта (Приложение 1 к Методическим рекомендациям Росздравнадзора [5], доступно для скачивания по адресу: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/11/28/1417181523.36115-1-19167.doc>) и направить его в Росздравнадзор.

Информация о летальных реакциях на лекарственные препараты должна быть направлена в срок не позднее 24 ч после получения таких сведений [7, 8], о прочих НПР – в срок не более 15 календарных дней со дня получения соответствующей информации [7–9].

К настоящему времени в лечении эпилепсии произошли прогрессивные изменения: полное выздоровление или уменьшение частоты приступов более чем наполовину достигается в 60–70% случаев [3, 7]. Это стало возможным благодаря успехам фармакологии, разработке новых подходов к терапии эпилепсии в связи с созданием современной классификации болезни и внедрением в клиническую практику новых методов (нейровизуализация, видеомониторинг электроэнцефалографии, терапевтический лекарственный мониторинг).

При эпилепсии необходим длительный (иногда – многолетний или пожизненный) ежедневный прием противоэпилептических препаратов. Как и все эффективные лекарственные средства, противоэпилептические препараты не лишены нежелательных побочных эффектов; возможно их негативное влияние как на нервную систему и психическую сферу, включая когнитивные функции, так и на внутренние органы. Основная задача противоэпилептической терапии – не только полный контроль над эпилептическими приступами, но и минимизация НПР и их негативного влияния на качество жизни больного. Однако в течение многих десятилетий изучению так называемых «несерьезных» НПР уделяют значительно меньше внимания, чем серьезных. Между тем в ряде исследований показано, что «несерьезные» НПР (сексуальные расстройства, прибавка массы тела, головная боль, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, тошнота и кожные высыпания) чаще сопряжены с плохой приверженностью терапии, чем серьезные [2]. Они могут снижать качество жизни пациента, а иногда и вызывать серьезные социальные (например, распад семьи) и новые медицинские (депрессия, нервная анорексия и т.д.) проблемы и соответственно приводить к дополнительным финансовым затратам, связанным с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других лекарственных препаратов или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и для коррекции побочных эффектов [2].

Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого организован в октябре 2008 г.;

37–44% обращающихся в него больных страдают эпилепсией. С 2010 г. на базе Центра ведется Регистр больных (в том числе детей), страдающих эпилепсией и эпилептическими синдромами, и случаев НПР на прием противоэпилептических препаратов.

Вопросам безопасности терапии эпилепсии в Центре уделяется много внимания [4, 12, 13]. Анализ базы данных Регистра показал, что побочные эффекты, вызванные приемом противоэпилептических препаратов, зарегистрированы у 25% пациентов, страдающих эпилепсией, причем частота побочных эффектов не зависит от пола и возраста пациентов [11]. Столь высокий процент выявления НПР стал возможен благодаря подготовке врачей Центра по вопросам фармакологического надзора, а также организации в Центре системы регистрации побочных реакций.

При выявлении НПР врач описывает в первичной медицинской документации (амбулаторной карте) их клиническую картину и лабораторные/функциональные характеристики и вносит эти сведения в структуру клинического диагноза.

Например. *Клинический диагноз:* симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми и комплексными психомоторными приступами средней частоты (до 3 в месяц), стационарное течение, субкомпенсированная на фоне монотерапии карбамазепином (500 мг/сут).

НПР: карбамазепин-индуцированные нарушения сердечного ритма.

Внесение данных о НПР в структуру клинического диагноза позволяет сохранить эти сведения, исключает вероятность потери информации и является важным подспорьем для любого врача, к которому может в следующий раз обратиться пациент.

В процессе дальнейшего наблюдения пациента, у которого выявлены НПР, указание на вызвавший их лекарственный препарат сохраняется в структуре клинического диагноза, но с добавлением слов «в анамнезе», что свидетельствует об отсутствии проявлений побочного действия лекарств в настоящее время, но должно быть учтено в процессе дальнейшего ведения такого пациента.

Например. *Клинический диагноз:* симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми и комплексными психомоторными приступами средней частоты (до 3 в месяц), стационарное течение, субкомпенсированная на фоне монотерапии карбамазепином (500 мг/сут).

НПР: карбамазепин-индуцированные нарушения сердечного ритма (**в анамнезе**).

В соответствии с алгоритмом, утвержденным в Центре, амбулаторная карта пациента с описанием НПР передает-



ся врачу-клиническому фармакологу, являющемуся ответственным за проведение фармакологического надзора в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Красноярского края «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов на территории Красноярского края» [9].

Клинический фармаколог заполняет в 2 экземплярах «Извещение о нежелательной реакции на лекарственное средство или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта» (Приложение 1 к [1]). Важно, что извещение заполняется только при впервые выявленной НПР; 1 экземпляр карты-извещения вкладывают в амбулаторную карту пациента. На основании 2-го экземпляра (или копии) карты-извещения врач-клинический фармаколог заполняет в региональной программе «Регистр НПР» регистрационную форму и пересылает ее по защищенному каналу связи VIPNET в Красноярский краевой центр безопасности лекарств. Сотрудник Центра после проверки правильности заполнения формы пересылает ее в Росздравнадзор.

Система регистрации НПР на лекарственные препараты и оформления таких сведений в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого соответствует требованиям современной нормативной базы и позволяет обеспечить преемственность в ведении больных эпилепсией всеми специалистами, принимающими участие в их лечении.

Литература

1. Алгоритм взаимодействия участников системы Фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. Утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н.В. Юргелем 22.10.2009.
2. Андреева О.В. Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике // *Клин. фармакокинетика.* – 2005; 1 (2): 29–33.
3. Астахова А.В., Лепехин В.К. Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии // *Заместитель главного врача.* – 2009; 7: 7–13.
4. Бочанова Е.Н., Веселова О.Ф., Шнайдер Н.А. и др. Оценка частоты офф лейбл выписывания препаратов для детей, больных эпилепсией. Материалы V Юбилейного Балтийского конгресса по детской неврологии / СПб: Человек и его здоровье, 2015; с. 68.

5. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. и др. Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты: учеб. пособие / Красноярск: Оперативная полиграфия, 2015; 75 с.

6. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах: Брошюра для специалистов здравоохранения. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> (дата обращения: 28.03.2016).

7. Письмо Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) от 12.11.2014 №01И-1789/14 «О мониторинге безопасности лекарственных препаратов».

8. Письмо Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) от 11.04.2012 №04И-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты».

9. Приказ МЗ и СР от 26.08.2010 №757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».

10. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 29.12.2015).

11. Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Зырянов С.К. и др. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противосудорожных препаратов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016; 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24254> (дата обращения: 28.03.2016).

12. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и др. Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2010; 6: 180–4.

13. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты // *Заместитель главного врача.* – 2011; 7: 50–61.

EXPERIENCE IN RECORDING UNDESIRABLE SIDE EFFECTS FROM ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE KRASNOYARSK MEDICAL UNIVERSITY CLINIC

E. Bochanova, Candidate of Medical Sciences; N. Shnaider, MD; D. Dmitrenko, MD; E. Shapovalova, Candidate of Medical Sciences; O. Veselova, Candidate of Medical Sciences; O. Shilkina; T. Potupchik, Candidate of Medical Sciences
Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

The paper describes some experience in recording adverse reactions to antiepileptic drugs. To train physicians in pharmacovigilance, to include information on undesirable side effects from the drugs into the structure of a clinical diagnosis, and to comply with the current pharmacovigilance legislative requirements increase the detection rates of side effects from the drugs.

Key words: pharmacology, epilepsy, adverse side effects from drugs.