

Ю.С. Настюха<sup>1</sup>, О.В. Матвеева<sup>2</sup>, А.Б. Зіменковський<sup>1</sup>

**ОЦІНКА ПОВІДОМЛЕНЬ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
З ПОЗИЦІЙ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ЗА УЧАСТІ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА.  
ПОВІДОМЛЕННЯ II.**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Кафедра клінічної фармації, фармакоterapiї та медичної стандартизації,  
м. Львів, Україна<sup>1</sup>*

*ДП «Державний експертний центр» МОЗ України,  
м. Київ, Україна<sup>2</sup>*

e-mail: [nastyukha\\_yuliya@mail.ru](mailto:nastyukha_yuliya@mail.ru)

**Резюме:** Проведення клінічним провізором оцінки фармакоterapiї, на тлі якої виникали побічні реакції на лікарські засоби, дозволило виявити медикаментозні помилки, причиною яких було недотримання застережень та особливостей застосування ліків, зокрема у дитячому віці. Результати аналізу інструкцій для медичного застосування підозрюваних лікарських засобів на предмет їх використання у пацієнтів похилого, старечого віку та вагітних засвідчили необхідність пошуку додаткових достовірних джерел інформації про належне застосування ліків у цих категорій пацієнтів.

**Ключові слова:** побічні реакції лікарських засобів, клінічний провізор, оцінка фармакоterapiї дітей, осіб похилого, старечого віку, вагітних.

**Вступ.** Діти, особи похилого та старечого віку є тими групами населення які найчастіше страждають від ускладнень фармакоterapiї (ФТ)<sup>7</sup>. За даними Європейської комісії понад 50% лікарських засобів (ЛЗ), що використовуються у педіатричній практиці, не дозволені до застосування у дітей (*unlicensed*) або використовуються не за показаннями (*off-label*)<sup>8</sup>. Застереження щодо застосування ЛЗ вагітними пов'язані з ризиком виникнення негативних наслідків для плоду, однак, близько 80% жінок використовують ліки в період вагітності за призначенням лікаря або самостійно<sup>4</sup>. В середньому в період гестації плід підлягає впливу більше, як 4–6-ти ЛЗ<sup>4</sup>, а негативні наслідки ФТ вагітних для плоду та новонароджених сягають 5%<sup>1</sup>. Окрім цього, дітей, осіб похилого та старечого віку, жінок у період вагітності та лактації виділяють серед загальної популяції пацієнтів, як категорії, що, внаслідок фізіологічних особливостей, потребують особливої уваги при наданні медичної допомоги, зокрема при призначенні ЛЗ.

**Мета дослідження:** проведення оцінки ФТ, на тлі якої виникла побічна реакція (ПР) на ЛЗ, за критерієм відповідності існуючої практики застосування ЛЗ принципам їх належного використання у пацієнтів, які вимагають особливої уваги щодо ФТ.

**Матеріали та методи дослідження.**

Предмет дослідження: раціональність застосування ЛЗ з огляду на застереження та особливості їх використання у дитячому, похилому, старечому віці та під час вагітності. Об'єкт дослідження: 73 карти-повідомлення про ПР чи відсутність ефективності ЛЗ (форма 137/о) у пацієнтів, які вимагають особливої уваги із 104-х проаналізованих, що одержані методом спонтанних повідомлень протягом 2010 р.; інструкції для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ «Державного реєстру ЛЗ України»<sup>2</sup>; Державний формуляр ЛЗ (II випуск, 2010 р.)<sup>3</sup>; Зразковий формуляр ВООЗ для дітей (2010 р.)<sup>10</sup>. Використано методи: системного та порівняльного аналізу, клініко-фармакологічний, клініко-фармацевтичний аналіз, моделювання.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Повідомлення про ПР у дітей, осіб похилого, старечого віку та вагітних склали значну частку (70,2%) серед усіх проаналізованих (табл. 1).

Ризик виникнення ускладнень ФТ у дітей вищий, ніж у пацієнтів дорослого віку. Фактори ризику розвитку ПР ЛЗ у цієї вікової категорії пацієнтів поділяють на фізіологічні, непрямі (ФТ у відділенні інтенсивної терапії, лікування вроджених чи хронічних захворювань тощо) та ятрогенні<sup>9</sup>.

Таблиця 1. Категорії пацієнтів відповідно до віку та особливих фізіологічних станів, у яких при застосуванні ЛЗ виникли ПР

Категорія пацієнтів		Кількість повідомлень про ПР (%)		
1.	Діти різних вікових груп (від народження до 18 р.)	Новонароджені (< 28 днів)	1 (0,9)	47 (45,2)
		Немовлята (> 28 днів до 23 місяців)	16 (15,4)	
		Діти (від 2 до 11 р.)	22 (21,2)	
		Підлітки (від 12 до 18 р.)	8 (7,7)	
2.	Пацієнти дорослого віку (18-60 р.)	Жінки у період вагітності та пологів	11 (10,6)	42 (40,4)
		Інші категорії пацієнтів дорослого віку	31 (29,8)	
3.	Пацієнти похилого та старечого віку (> 60 р.)		15 (14,4)	
<b>Всього</b>			<b>104 (100)</b>	

З перелічених груп саме ятрогенні фактори ризику можна мінімізувати, зокрема, шляхом раціоналізації ФТ. До об'єктивних проблем, що можуть виникати у практичній діяльності лікаря-педіатра, належить етична дилема вибору між застосуванням ЛЗ не за показаннями (*off-label*) та позбавленням дитини ефективного лікування, недоступність чи відсутність інформації про дозовий режим ефективної та безпечної ФТ у випадках, коли ЛЗ призначається дитині не за показаннями, в силу її клінічного стану, відсутність дитячих лікових форм (ЛФ) ЛЗ тощо<sup>5,6,9</sup>. Оскільки ризик виникнення потенційно небезпечних

медикаментозних помилок (МП) у дітей утрічі вищий, ніж у пацієнтів дорослого віку<sup>9</sup>, важливим завданням клінічного провізора є виявлення серед їх сукупності, в першу чергу, тих, які можна попередити.

Проведення аналізу раціональності ФТ з огляду на особливі рекомендації ІМЗ ЛЗ відповідно до віку, ваги або площі поверхні тіла дитини дозволило виявити протипоказання до застосування підозрюваних ЛЗ (ПЛЗ) у 6-ти випадках, ще у 6-ти випадках протипоказаними були інші вказані у повідомленні ЛЗ, супутні ліки (табл. 2).

Таблиця 2. Випадки призначення ЛЗ за наявності протипоказань до їх застосування за віком (за результатами аналізу повідомлень про ПР ЛЗ 2010 р.)

№ з/п	Вік дитини	ТН* ЛЗ (МНН**)	Протипоказання до застосування (з ІМЗ)
<b>ПЛЗ</b>			
1.	2 міс.	Ібупрофен	Вік до 3 міс.
2.	15 міс.	Ренальган (метамізол натрію + пітофенону г/хл + фенпіверинію бромід)	Вік до 15 років
3.	16 міс.	Нафазолін	Вік до 24 міс.
4.	17 міс.	Норфлуксацин	Вік до 18 років
5.	26 міс.	Міліносік (хлорфеніраміну малеат + фенілефрину г/хл)	Вік до 4 років
6.	3 роки	Септанест з адреналіном (артикаїну г/хл + епінефрин)	Вік до 4 років
<b>Супутні ЛЗ</b>			
7.	5 міс.	Папаверин	Вік до 6 міс.
8.	11 міс.	Аскорутин (кислота аскорбінова + рутин)	Вік до 3 років
9.	24 міс.	Етамбутол	Вік до 13 років
10.		Силімарин	Вік до 4 років
11.	13 років	Аевіт (ретинол + токоферол)	Вік до 16 років
12.	15 років		

Примітка: \* ТН – торгова назва ЛЗ; \*\* МНН – міжнародна непатентована назва ЛЗ.

Окрім цього, у 15-ти повідомленнях про ПР вказані ЛЗ, ІМЗ яких містять інформацію про недостатній клінічний досвід використання ліків у дітей.

Невідповідність обраної ЛФ віку дитини виявлено у 9-ти повідомленнях про ПР. Оскільки у 7-ми з них належна ЛФ була доступна на фармацевтичному ринку, такі МП можна вважати потенційно попереджуваними (табл. 3).

Наприклад, застосування аугментину (амоксицилін + клавуланова кислота) у дитини 3-х років у ЛФ таблеток згідно з ІМЗ не рекомендоване, однак на фармацевтичному ринку цей ЛЗ представлений у ЛФ порошок для приготування суспензії для перорального застосування, який можна застосовувати у дитини такого віку.

Таблиця 3. МП, спричинені неврахуванням особливостей застосування ЛЗ у пацієнтів дитячого віку (за результатами аналізу повідомлень про ПР ЛЗ 2010 р.)

№ з/п	Вік дитини*	ТН ПЛЗ (МНН)*	ЛФ*	Шлях введення*	Дозування*	Застереження до застосування**	ФО*** (належне застосування ЛЗ)**
1.	6 міс.	Кладид В.В. (кларитроміцин)	Порошок ліофілізований для приготування р-ну д/інф. по 500 мг у фл.	в/в	по 100 мг 2 р/д***	дитячий вік	Гранули для приготування суспензії для перорального застосування
2.	12 міс.	Актиферин (заліза сульфат + D_L-серин)	Сироп по 100 мл у фл.	per os	по 10 крапл. 3 р/д	до 24 міс.	Краплі для перорального застосування
3.	24 міс.	Р-Цин (рифампіцин)	Капс. по 150 мг	per os	по 150 мг 1 р/д	до 6 років	ЛФ не виявлена
4.	24 міс.	Рифампіцин	Капс. по 150 мг	per os	по 100 мг 1 р/д	до 6 років	ЛФ не виявлена
5.	33 міс.	Азитроміцин	Капс. по 125 мг	per os	по 125 мг 1 р/д	до 6 років	Порошок для приготування суспензії для перорального застосування
6.	3 роки	Абакавіру сульфат	Табл. по 300 мг	per os	по 150 мг 2 р/д	до 12 років	Розчин для перорального застосування
7.	3 роки	Аутментин (амоксцилін + клавуланова к-та)	Табл. по 875/125 мг	per os	по 250 мг 2 р/д	до 12 років	Порошок для приготування суспензії для перорального застосування
8.	7 років	Нурофен (ібупрофен)	Табл. по 200 мг	per os	100 мг одноразово	до 12 років	Суспензія для перорального застосування
9.	8 років	Трифамокс БУЛ (амоксцилін + сульбактам)	Табл. по 250 мг/250 мг	per os	по 250/250 мг 3 р/д	до 12 років	Порошок для приготування суспензії для перорального застосування
<b>Некоректний шлях введення ЛЗ</b>							
1.	6 міс.	Цефотаксим	Порошок для приготування р-ну д/ін. по 0,5 г у фл.	в/м	по 200 мг 3 р/д	до 30 міс.	В/в шлях введення ЛЗ
2.	8 міс.	Цефотаксим	Порошок для приготування р-ну д/ін. по 1 г у фл.	в/м	по 350 мг 2 р/д		
<b>Надлишкове дозування ЛЗ</b>							
1.	2 міс.	Ніфуроксазид	Сусп. для перорального застосування 220 мг/5 мл у фл.	per os	по 5 мл 3 р/д	з 2 до 7 років	По 2,5 мл (1 мірна ложка) 2-3 р/д
2.	7 міс.	Ціанокобаламін	Р-н д/ін., 0,5 мг/мл по 1 мл в амп.	в/м	по 0,35 мг через день	Р-н д/ін., 0,5 мг/мл – з 3 років	Р-н д/ін., 0,2 мг/мл відповідно до маси тіла
3.	25 міс.	Нафтизин (нафазолін)	Краплі назальні 0,1% по 10 мл у фл.	інтраназально	по 3 кр. 3 р/д	Краплі назальні 0,1% – з 15 років	Краплі назальні 0,05% по 1 кр. у кожен носовий хід
4.	4 роки	Бронхомед Юніор (екстракт лікарських рос-лин)	Сироп по 100 мл у фл.	per os	по 5 мл 3 р/д	з 6 до 14 років	По 2,5 мл (½ чайної ложки) 3 р/д
5.	8 років	Амброксол	Сироп 30 мг/5 мл по 100 мл у фл.	per os	по 5 мл 3 р/д	Сироп 30 мг/5 мл – з 12 років	Сироп 15 мг/5 мл по 5 мл (1 мірна ложка) 2-3 р/д

Примітка: \* – згідно з даними повідомлень про ПР ЛЗ; \*\* – згідно з даними ІМЗ ЛЗ; \*\*\* ФО – фармацевтична опіка. \*\*\*\* р/д – разів на добу.

Порівняння призначеної ЛФ та дозування свідчить про необхідність поділу таблеток, розкриття капсул, індивідуального приготування призначеної дитині дози для парентерального введення, використовуючи ЛФ для дорослих, безпосередньо перед застосуванням, що створює проблеми точності дозування та може вплинути на біодоступність ЛЗ<sup>9</sup>, отож, є недопустимим.

У 2-х випадках використано неналежний шлях уведення ЛЗ: дітям 6-ти і 8-ми місяців цефотаксим вводили дом'язево, що протипоказано до 2,5 років (30 міс.), ЛЗ може бути застосований лише довенно.

При застосуванні ЛЗ у дітей надлишкове дозування при коректно обраній ЛФ виявлено у 5-ти повідомленнях про ПР, проте, цей результат не є остаточним, оскільки розрахунок належної дози для багатьох ЛЗ здійснюється відповідно до маси тіла дитини, а повідомлення про ПР не містять такої інформації. Прикладом надлишкового дозування є застосування у дитини віком 25 місяців назальних крапель нафтизин 0,1% (нафазолін). У цій концентрації краплі можуть використовуватися у дітей лише з 15 років, а дитині віком 25 місяців можна призначати 0,05% краплі.

Дослідження повідомлень про ПР на предмет включення застосованих ЛЗ до Зразкового формуляру ВООЗ для дітей (до 12 років) засвідчило, що формулярними є 41% ПЛЗ та 33% супутніх ліків.

Особливості застосування ЛЗ у пацієнтів похилого та старечого віку пов'язані із зниженням фільтраційної функції нирок, погіршенням кровопостачання органів і тканин, атрофією підшкірної клітковини тощо<sup>1,4</sup>. Залежно від фармакокінетики ЛЗ ІМЗ містять інформацію про необхідність призначення нижчої терапевтичної дози у пацієнтів цієї категорії або недоцільність корекції дозування. Проведення аналізу ІМЗ 15-ти ПЛЗ, що застосовувалися у пацієнтів похилого та ста-

речого віку, дозволило виявити особливі рекомендації у 10-ти з них, однак, в основному вони зводилися до необхідності здійснення клінічного контролю стану пацієнта, що, вірогідно, пов'язано з вищим ризиком виникнення ПР у таких пацієнтів порівняно із загальною популяцією.

Виникнення ПР при застосуванні ЛЗ у вагітних описано в 9-ти повідомленнях, ще у 2-х – при пологах. При застосуванні ліків під час вагітності слід враховувати їх вплив не лише на організм жінки, а й можливу ембріотоксичну дію, тератогенний та фетотоксичний ефект у результаті трансплацентарного надходження ЛЗ в організм плоду<sup>4</sup>. У зв'язку з цим, ІМЗ не рекомендують застосування ЛЗ під час вагітності або допускають таку можливість із формулюванням «з обережністю», «враховуючи співвідношення ризик/користь», фактично залишаючи прийняття рішення, а отже й відповідальність за можливі ускладнення ФТ, за лікарем.

На основі експериментальних та клінічних даних про несприятливі ефекти ЛЗ у різні триместри вагітності *FDA (Food and Drug Administration, USA – Управління з контролю якості харчових продуктів та ліків, США)* запропоновано шкалу градації ризику<sup>1,4</sup>. Пошук клінічним провізором доказової інформації про безпеку застосування ЛЗ під час вагітності, відповідно до цієї класифікації, та надання на її основі ФО, на нашу думку, сприятиме прийняттю лікарем обґрунтованого рішення.

Із 9-ти повідомлень про ПР при застосуванні ліків під час вагітності у 4-х ПЛЗ належав до категорії В (докази ризику для плоду відсутні), у 2-х – до категорії С (ризик для плоду не може бути виключений) та у 3-х – категорія для даного ЛЗ не визначена, а згідно ІМЗ призначати ЛЗ у період вагітності не рекомендовано.

## Висновки:

1. Результати аналізу повідомлень про побічні реакції засвідчили, що причиною низки медикаментозних помилок було недотримання рекомендацій, що містяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зокрема застережень та особливостей застосування ліків у дитячому віці, що в свою чергу, могло спровокувати виникнення ускладнень фармакотерапії.
2. Аналіз інструкцій для медичного застосування підозрюваних лікарських засобів дозволив виявити, що застереження щодо застосування ліків у дитячому віці прописані досить конкретно, натомість опис особливостей фармакотерапії у похилому, старечому віці та у вагітних обмежується загальними виразами, а отже виникає потреба додаткового пошуку достовірної інформації про ефективне та безпечне застосування лікарських засобів.

**Література:**

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dr1z.kiev.ua/>
3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 2. – К. 2010. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formular>.
4. Зборовский А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков, Ю.Б. Белоусов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
5. Качерай Ю.В. Проблематика стандартизації інформації на лікарські засоби для дітей / Ю.В. Качерай, О.М. Заліська // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – №2. – С. 20-22.
6. Коняева Е.И. Проблемы рациональности и безопасности применения лекарственных средств в педиатрии / Е.И. Коняева // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – №3. – С. 86-90.
7. Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования / Е.А. Овчинникова // Качественная клиническая практика. – 2003. – №4. – С. 88-95.
8. European Medicines Agency consulting on a draft guideline on pharmacovigilance for medicines used in children. [Електронний ресурс]. – 2005. – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017715.pdf)
9. Promoting safety of medicines for children // World Health Organization. – [Електронний ресурс]. – 2007. – 59 p. – Режим доступу: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_childrens.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf)
10. WHO Model Formulary for Children. Based on the Second Model List of Essential Medicines for Children [Електронний ресурс]. – 2010. – 528 p. – Режим доступу: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17151e/>

УДК 615.035.8+615.065):615.15

**ОЦЕНКА СООБЩЕНИЙ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОЗИЦИЙ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ УЧАСТИИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОВИЗОРА. СООБЩЕНИЕ II.**Ю.С. Настюха<sup>1</sup>, Е.В. Матвеева<sup>2</sup>, А.Б. Зименковский<sup>1</sup>*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого<sup>1</sup>, кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации, г. Львов, Украина  
ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины<sup>2</sup>, г. Киев, Украина*

**Резюме:** Проведение клиническим провизором оценки фармакотерапии, на фоне которой возникали побочные реакции на лекарственные средства, позволило обнаружить медикаментозные ошибки, причиной которых было несоблюдение предостережений и особенностей применения лекарств, в частности в детском возрасте. Результаты анализа инструкций для медицинского применения подозреваемых лекарственных средств на предмет их использования у пациентов пожилого, старческого возраста и беременных продемонстрировали необходимость поиска дополнительных достоверных источников информации о надлежащем применении лекарств у этих категорий пациентов.

**Ключевые слова:** побочные реакции лекарственных средств, клинический провизор, оценка фармакотерапии детей, лиц пожилого, старческого возраста, беременных.

UDC 615.035.8+615.065):615.15

**THE EVALUATION OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTS FROM THE STANDPOINT OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY WITH PARTICIPATION OF A CLINICAL PHARMACIST. COMMUNICATION II.**Yu.S. Nastyukha<sup>1</sup>, O.V. Matveeva<sup>2</sup>, A.B. Zimenkovsky<sup>1</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>1</sup>, department of clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization, Lviv, Ukraine  
«State Expert Center» of Ministry of Health of Ukraine<sup>2</sup>, Kyiv, Ukraine*

**Summary:** Conducting the evaluation of the pharmacotherapy by a clinical pharmacist in terms of adverse drug reactions enabled the identification of medication errors caused by inobservance of warnings and peculiarities of drug use, especially in children. The analysis of instructions for administration of suspected drugs in elderly patients and pregnant women has demonstrated the necessity of searching extra reliable sources of information on proper drug use in these patient categories.

**Keywords:** adverse drug reactions, clinical pharmacist, evaluation of pharmacotherapy in children, elderly patients, pregnant women.

Надійшла до редакції 16.05.2012 р.