

Побічні реакції, спричинені анальгетиками-антипіретиками при їх медичному застосуванні

М.Г. Ілляш¹, д.мед.н., професор, завідувач,

Т.Л. Шевченко¹, к.хім.н., старший науковий співробітник,

О.Є. Базика¹, к.мед.н., старший науковий співробітник,

С.І. Деяк¹, к.мед.н., старший науковий співробітник,

О.В. Матвєєва², к.мед.н., директор,

І.О. Логвіна², заступник директора,

В.П. Яйченя², начальник відділу інформаційно-аналітичної роботи,

О.В. Кашуба², к.мед.н., експерт,

¹Відділ клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики,

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ,

²Департамент післяреєстраційного нагляду

ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Проблема контролю за безпекою лікарських засобів (ЛЗ) при їх медичному застосуванні є одним із найактуальніших завдань сучасної клінічної медицини. Серед багатьох фармакологічних груп препаратів, які широко застосовуються в медичній практиці, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) є одними з найбільш поширених фармако-терапевтичних засобів із доведеним високим рівнем ефективності. В основі терапевтичної дії НПЗЛЗ лежать їх протизапальні, анальгезуючі та антипіретичні властивості [1, 5, 6]. Зокрема це стосується анальгетиків-антипіретиків, таких як ацетилсаліцилова кислота (АСК), ацетамінофен (ААФ, парацетамол), метамізол (ММ) та ібупрофен (ІПФ). На фармацевтичному ринку України представлено понад 20 лікарських форм ЛЗ вітчизняного та закордонного виробництва, які містять АСК, більше 20 – ММ, більше 160 – ААФ і більше 30 – ІПФ. Наприкінці 80-х років ХХ століття стало зрозуміло, що при порівнянні основних фармакологічних властивостей (протизапальної, анальгетичної та антипіретичної дії) АСК, ААФ, ММ та ІПФ суттєво різняться між собою [2, 4]. Тому проблема ефективного та безпечного медичного застосування цих препаратів є предметом першочергових науково-практичних інтересів лікарів різних спеціальностей.

Застосування моніторингу побічних реакцій (ПР) дало можливість національним службам охорони здоров'я багатьох країн отримати об'єктивні дані про спектр ПР при застосуванні в медичній практиці НПЗЛЗ. В Україні це стало реальним завдяки створенню при ДП «Державний експертний центр МОЗ України» системи фармакологічного нагляду, а також розробці правових та методичних підходів до здійснення контролю за безпекою ЛЗ. Тепер є можливість постійно контролювати стан справ із виникненням та поширенням ПР на ЛЗ в умовах їх реального медичного застосування в лікувально-профілактичних установах і закладах нашої держави та передбачати і пропонувати відповідні заходи

для їх своєчасної профілактики та раціонального лікування. Нормативно-правові умови для впровадження фармакологічного нагляду в Україні забезпечені чинними на сьогодні наказами МОЗ України [7-9].

Авторами проведено аналітичне дослідження випадків ПР при медичному застосуванні АСК, ММ, ІПФ та ААФ у пацієнтів закладів охорони здоров'я різних регіонів України в 2011-2012 рр. Ці ПР виникали при проведенні фармакотерапії пацієнтам із патологією опорно-рухового апарату та з іншими захворюваннями запального чи інфекційного генезу, що супроводжувалися больовим синдромом чи лихоманкою.

Для оцінки *причинно-наслідкового зв'язку* між застосуванням ЛЗ та виникненням ПР було використано термінологію ВООЗ і шкалу Наранжо (С. Naranjo), згідно з якими ПР розподіляють на:

- визначені;
- імовірні;
- можливі;
- сумнівні;
- умовні;
- інші, що не підлягають класифікації (пункт 2 [Вивчення термінів] «Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», затвердженого МОЗ України, № 898 від 27.12.2006 р.).

При визначенні ступеня вірогідності причин наслідкового зв'язку між ЛЗ і ПР було використано найбільш поширену та прийнятну систему оцінки об'єктивності ПР на ЛЗ – шкалу Наранжо, яка була розроблена та впроваджена ВООЗ ще в 80-х роках ХХ століття [3].

Усього за зазначений період часу методом спонтанних повідомлень було отримано свідчення про ПР, що виникли при медичному застосуванні:

ММ – у 196 випадках;

ІПФ – у 427 випадках;

ААФ – у 153 випадках;

АСК – у 64 випадках (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка надходження повідомлень про побічні реакції при медичному застосуванні анальгетиків-антипіретиків по роках

Міжнародна непатентована назва	2011 р.	2012 р.
Ацетилсаліцилова кислота	29	35
Ібупрофен	193	234
Метамізол	100	96
Парацетамол	62	91
Усього	384	456

Як свідчать дані таблиці 1, найбільшу кількість випадків ПР на анальгетики-антипіретики в 2011-2012 рр. виявлено при медичному застосуванні ІПФ (50,3 та 51,3% відповідно), за ним іде ММ (26,0 та 21,1% відповідно), далі ААФ (16,1 та 19,9% відповідно), на останньому місці АСК (7,6 та 7,7% відповідно). Аналіз надходження повідомлень про ПР на зазначені ЛЗ свідчить, що протягом двох років не спостерігалось критичного зростання випадків ПР, що виникають при медичному застосуванні АСК, ААФ, ММ та ІПФ.

За 2011-2012 рр. близько третини повідомлень про ПР, спричинені АСК, ІПФ, ММ та ААФ, надходили саме в третьому кварталі, що можна пояснити такими причинами, як загострення ревматичних хвороб із больовим синдромом, а також збільшення захворюваності на ГРВІ в осінньо-зимовий період, що потребує відповідних призначень НПЗЛЗ і стає передумовою для розвитку ПР.

При проведенні аналізу ПР у розрізі показань до застосування анальгетиків-антипіретиків, що були причиною їх виникнення, нами було з'ясовано, що у 2011 р. більшість ПР виникли на тлі застосування ЛЗ при лікуванні органів дихання, на другому місці за виникненням ПР при проведенні фармакотерапії були захворювання системи кровообігу, на третьому – опорно-рухового апарату. У 2012 р. більшість ПР виникли на тлі застосування ЛЗ при лікуванні ГРВІ, друге місце за частотою ПР при лікуванні посіли захворювання органів дихання, третє – больовий синдром.

За типом усі ПР, що виникли при медичному застосуванні АСК, ААФ, ММ та ІПФ були передбачуваними, тобто про ймовірність їх виникнення було зазначено в інструкціях для медичного застосування цих ЛЗ. Співвідношення серйозних ПР до несерйозних ПР становило 1:2,6.

Як видно з таблиць 2 та 3, кількість випадків ПР, спричинених ІПФ, ААФ та ММ, значна у порівнянні з викликаними АСК. Зареєстровані випадки системних проявів ПР, спричинених вказаними НПЗЛЗ, включають:

- шкірні прояви алергічних реакцій;
- загальні прояви алергічних реакцій;
- порушення з боку шлунково-кишкового тракту;
- порушення з боку центральної та периферичної нервової системи;
- розлади з боку серцево-судинної системи;
- дихальні розлади.

Таблиця 2. Прояви побічних реакцій, що виникли на тлі застосування анальгетиків-антипіретиків у 2011 р.

Прояви побічних реакцій	Кількість випадків побічних реакцій на лікарські засоби			
	Аскорбінова кислота	Ацетамінофен	Метамізол	Ібупрофен
Алергічні/анафілактичні побічні реакції				
Анафілактичний шок	–	–	8	–
Гіперемія шкіри	7	12	23	9
Свербіж у ділянці нанесення	–	–	–	2
Свербіж шкіри	12	13	40	40
Геморагічні висипи	–	2	13	1
Висипи на шкірі	12	8	–	36
Дрібноточкові висипи	–	20	10	29
Дрібнопапульозні висипи	–	–	3	15
Еритематозні висипи	–	3	1	5
Папульозні висипи	2	5	4	23
Плямисті висипи	–	4	–	33
Плямисто-папульозні висипи	–	–	–	14
Розеолезно-папульозні висипи	–	5	–	11
Плямисто-розеозні висипи	–	7	–	3
Уртикарні висипи	2	8	–	8
Яскраво-червоні висипи	–	–	–	16
Кропив'янка	4	7	23	29
Набряк губ	3	6	5	1
Набряк Квінке	5	3	5	12
Набряк повік	–	2	6	4

Продовження таблиці 2

Прояви побічних реакцій	Кількість випадків побічних реакцій на лікарські засоби			
	Аскорбінова кислота	Ацетамінофен	Метамізол	Ібупрофен
Набряк гортані	–	–	3	–
Озноб	–	–	3	–
Зміни з боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота	5	4	7	10
Шлунково-кишкова кровотеча	2	2	–	1
Печія	4	–	2	4
Біль в епігастрії	4	–	–	11
Бльовання	5	2	3	6
Рідкі випорожнення	3	–	–	2
Гострі ерозії антрального відділу шлунка	3	–	–	–
Гострі ерозії стравоходу	1	–	–	–
Дискомфорт в епігастрії	2	–	–	–
Біль у шлунку	–	3	–	–
Зміни з боку центральної нервової системи				
Головний біль	–	–	–	2
Запаморочення	–	–	4	–
Загальна слабкість	–	–	10	6
Зміни з боку кровотворення				
Множинні геморагії на шкірі кінцівок	1	–	–	–
Гострий агранулоцитоз	–	–	4	–
Лейкопенія	–	–	1	–
Зміни з боку серцево-судинної системи				
Зниження артеріального тиску	–	–	14	–
Тахікардія	–	–	4	–
Зміни з боку органів дихання				
Кашель із мокротинням	–	–	2	–
Задишка	–	2	8	–
Утруднення дихання	–	–	10	–
Усього	78	123	225	325

Таблиця 3. Прояви побічних реакцій, що виникли на тлі застосування анальгетиків-антипіретиків у 2012 р.

Прояви побічних реакцій	Кількість випадків побічних реакцій на лікарські засоби			
	Аскорбінова кислота	Ацетамінофен	Метамізол	Ібупрофен
Алергічні/анафілактичні побічні реакції				
Анафілактичний шок	–	–	4	–
Гіперемія шкіри	5	5	21	16
Свербіж у ділянці нанесення	–	–	4	2
Свербіж шкіри	9	24	26	44
Геморагічні висипи	–	–	–	56
Висипи на шкірі	12	25	21	–
Дрібноточкові висипи	–	5	5	26
Дрібнопапульозні висипи	7	–	5	21
Еритематозні висипи	–	–	–	7
Папульозні висипи	12	–	–	21
Плямисті висипи	–	6	9	19
Плямисто-папульозні висипи	–	–	–	15

Продовження таблиці 3

Прояви побічних реакцій	Кількість випадків побічних реакцій на лікарські засоби			
	Аскорбінова кислота	Ацетамінофен	Метамізол	Ібупрофен
Плямисто-розеольозні висипи	5	–	–	4
Уртикарні висипи	1	3	5	11
Яскраво-червоні висипи	–	–	–	8
Кропив'янка	2	15	11	27
Набряк губ	3	–	4	–
Набряк Квінке	2	4	2	5
Набряк повік	–	–	–	6
Набряк обличчя	7	20	6	11
Набряк гортані	2	–	–	–
Токсико-алергічний дерматоз	2	–	–	–
Зміни з боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота	1	6	2	8
Біль в епігастрії	2	4	–	82
Блювання	–	2	–	6
Рідкі випорожнення	–	–	–	3
Гострі ерозії стравоходу	2	–	–	–
Зміни з боку центральної нервової системи				
Головний біль	–	–	–	3
Запаморочення	–	2	11	14
Загальна слабкість	–	2	11	14
Непритомність	–	–	2	2
Сльозовиділення	2	3	–	–
Зміни з боку серцево-судинної системи				
Зниження артеріального тиску	–	–	13	3
Тахікардія	–	–	5	–
Зміни з боку органів дихання				
Задишка	–	–	6	–
Утруднення дихання	3	–	6	–
Усього (%)	68 (9,0)	138 (18,4)	192 (25,5)	354 (47,1)

Таблиця 4. Гендерні та вікові особливості виникнення побічних реакцій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, ацетамінофену, метамізолу та ібупрофену (за 2011 р.)

Вік, роки	Дорослі		Вік	Діти	
	Жінки	Чоловіки		Дівчатка	Хлопчики
18-30	25	16	0-27 днів		
31-45	22	16	28 днів – 23 місяці	36	57
46-60	39	31	2-11 років	43	48
61-72	19	28	12-17 років	6	1
73-80	15	4			
> 80	3	7			
Усього	123	102	Усього	85	106

Таблиця 5. Гендерні та вікові особливості виникнення побічних реакцій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, ацетамінофену, метамізолу та ібупрофену (за 2012 р.)

Вік, роки	Дорослі		Вік	Діти	
	жінки	чоловіки		дівчатка	хлопчики
18-30	20	10	0-27 днів	-	1
31-45	23	18	28 днів – 23 місяці	65	66
46-60	33	31	2-11 років	52	73
61-72	19	13	12-17 років	3	7
73-80	5	4			
> 80	7	5			
Усього	107	81	Усього	120	146

Проведення аналізу щодо *вікових та гендерних особливостей* побічних реакцій на АСК, ММ, ААФ та ІПФ дало змогу виявити певні особливості. Серед дорослого населення ПР на ці ЛЗ виникали у осіб 46-60 років, переважно у жінок. У дітей ПР переважно виникали у віці 28 днів – 23 місяців; загалом більшість ПР виникали у хлопчиків (табл. 4, 5).

Тому при виборі анальгетиків-антипіретиків необхідно користуватися *основними вимогами ВООЗ щодо будь-якого сучасного ЛЗ*:

- ефективність;
- безпека;
- доступність;
- прийнятність для пацієнта.

У педіатричній практиці до перелічених вимог також необхідно додати наявність лікарських форм для дітей з відповідними органолептичними властивостями. Переваги в цьому плані мають препарати, які містять ацетамінофен і ібупрофен. Рекомендації при виборі вказаних ЛЗ необхідно дотримуватися і при самолікуванні. У процесі контролю за безпекою ЛЗ повинні брати участь, окрім усієї вертикалі працівників закладів охорони здоров'я, провізори (клінічні фармацевти) і – що особливо важливо при масовому застосуванні медичних засобів – виробники ЛЗ.

Література

1. Викторов А.П. Побочное действие антиревматических лекарственных средств и целесообразность применения некоторых из них / В кн.: Материалы украинской ревматологической школы – К.: Четверта хвиля, 2002. – С. 65-83.
2. Викторов А.П., Кучер В.Г., Кашуба А.В. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности. Укр. ревматол. журн. – 2006. – № 2(24). – С. 4-9.
3. Викторов А.П. и др. Безопасность лекарств. Руководство по фармадзору. Киев: МОРИОН, 2007. – 240 с.
4. Викторов А.П., Шевченко Т.Л., Кашуба А.В. Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении. Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9-10 (38). – С. 39-54.
5. Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. Лекция // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14 (15). – С. 1099-1103.
6. Лиля А.М. Остеоартроз: проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 13 (24). – С. 1598-1604.
7. Наказ № 531 від 24.07.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».
8. Наказ № 654 від 01.09.2009 р. «Про затвердження плану заходів щодо покращення здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».
9. Наказ № 736 від 31.08.2010 р. «Про заходи щодо впровадження моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

АНОНС

Українське товариство терапевтів
Кафедра внутрішньої медицини № 1
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Науково-практична конференція «Дні гастроентерології в Києві»

21-22 листопада 2013 року

В програмі конференції під час пленарного засідання «Персоніфікована геномна медицина в гастроентерології» будуть висвітлені найновіші погляди на сучасні можливості генетичної та молекулярної діагностики, лікування та профілактики патології шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів, розглянуті підходи до персоніфікованої медицини.

На секційних засіданнях конференції обговорюватимуть актуальні питання діагностики, лікування та профілактики захворювань стравоходу, шлунку, кишковика, гепатобіліарної системи та підшлункової залози.

Слухачі отримають вичерпну інформацію про стан сучасної гастроентерологічної допомоги від провідних фахівців гастроентерологів.

Місце проведення:

Київ, актовий зал Будинку Кіно (вул. Саксаганського, 6)

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
Благодійний фонд «За безпечну медицину»
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» АМН України
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

VII Національний конгрес

19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

Київ, вул. Велика Васильківська, 55

Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Біль. Сучасні підходи до лікування
- Нові можливості в лікуванні цукрового діабету
- Сучасні підходи до лікування респіраторних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України
- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях

Інформаційні партнери

ВІТА-ПОЛ



ЗАСЛАДСКИЙ

МОРИОН

Здоров'я України*



VIVO TRAVEL
TRAVEL AGENCY

Регіструйтеся на сайті www.chil.com.ua
Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

Дивіться плану Інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу на головній сторінці Інтернет-порталу www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел/факс +38 (044) 200-17-73,
e-mail: office@newvivo.com.ua

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера
ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200-17-20 або office@vivotravel.com.ua