

Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор»

Сыраева Г. И.^{1,2}, Василюк В. Б.^{1,3}, Верведа А. Б.^{1,4}, Фарапонова М. В.¹, Колбин А. С.², Боровская В. Г.^{1,2}

¹ — Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Нестероидные противовоспалительные средства широко применяются пациентами и медицинскими работниками, как на территории Российской Федерации, так и за рубежом. Несмотря на устоявшееся общественное мнение о безопасности данной группы лекарственных средств, их применение ассоциировано с токсическими реакциями. В настоящем исследовании проанализирована выгрузка национальной базы данных «Фармаконадзор» за 11 лет (за период с 2010 по 2020 г.) с определением основных представителей данного класса медикаментов, вызывающих нежелательные реакции. Для сравнения нескольких независимых выборок пациентов, получавших разные МНН группы НПВС, применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA) с применением пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0. На основании полученных результатов можно заключить, что основная доля нежелательных реакций (НР) ассоциирована с женским полом и применением метамизола натрия. Кроме того, зарегистрированы НР, окончившиеся летальным исходом, большая часть которых связана с применением парацетамола.

Ключевые слова: фармаконадзор; нестероидные противовоспалительные средства; нежелательные реакции; АИС РЗН; лекарственное поражение печени

Для цитирования:

Сыраева Г. И., Василюк В. Б., Верведа А. Б., Фарапонова М. В., Колбин А. С., Боровская В. Г. Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор». *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):73–82. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-73-82>

Поступила: 01 ноября 2022 г. **Принята:** 18 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

Toxic reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation, analysis of the national database “Pharmacovigilance”

Syraeva GI^{1,2}, Vasilyuk VB^{1,3}, Faraponova MV¹, Verveda AB^{1,4}, Kolbin AS², Borovskaya VG^{1,2}

¹ — The Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, Saint Petersburg, Russia

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³ — North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁴ — Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Abstract. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used by patients and medical workers, both in the Russian Federation and abroad. Despite the well-established public opinion about the safety of this group of drugs, their use is associated with toxic reactions. This study analyzed the download of the national database “Pharmacovigilance” for 11 years (for the period 2010 to 2020) with the identification of the main representatives of this class of drugs that cause adverse reactions. To compare several independent samples of patients who received different groups of NSAIDs, Kruskal-Wallis ANOVA rank analysis of variations was used using Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0 packages. Based on the results obtained, it can be concluded that the main proportion of adverse drug reactions (ADR) is associated with the female sex and the use of metamizole sodium. In addition, fatal AEs have been reported, most of which are associated with the use of paracetamol.

Keywords: pharmacovigilance; non-steroidal anti-inflammatory drugs; adverse reactions; AIS RZN; drug-induced liver injury
For citations:

Syraeva GI, Vasilyuk VB, Faraponova MV, Verveda AB, Kolbin AS, Borovskaya VG. Toxic reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation, analysis of the national database "Pharmacovigilance". *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):73–82. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-73-82>

Received: November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются самой востребованной группой безрецептурных медикаментов в мире. В соответствии с данными литературных источников, более 60 миллионов американцев ежедневно употребляют этот класс медикаментов [1, 2]. В рекомендуемых дозах приём НПВС относительно безопасен, но случайная или преднамеренная передозировка из-за безрецептурной продажи и узкого терапевтического индекса может вызвать тяжёлые нежелательные лекарственные реакции (НР), которые могут быть расценены как лекарственное поражение печени (англ. DILI — drug-induced liver injury) [3] данной группы медикаментов. Описаны клинические случаи фатальной гепатотоксичности НПВС (в частности, при применении МНН: парацетамол), вызванной преднамеренной передозировкой у взрослых [4].

В ходе изучения Государственного реестра лекарственных средств установлено, что на фармацевтическом рынке РФ ассортимент НПВС составляет 566 торговых наименований с учётом производителя и лекарственной формы (без учёта формы выпуска). Наибольшую долю среди всех НПВС, включённых в ГРЛС, занимают диклофенак (21,9 %), метамизол натрия (14,7 %), ацетилсалициловая кислота (12,7 %), ибупрофен (9,7 %), мелоксикам (8,1 %), кетопрофен (8,0 %) и нимесулид (4,1 %) (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). НПВС производят более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира. На долю отечественных ЛС в РФ приходится 43,1 % рынка НПВС. Соответственно, отечественный рынок НПВС представлен широким ассортиментом, который не регулируется рецептурным отпускком, а также со стороны регулятора не регламентирована дозировка отпускаемых ЛС группы НПВС.

Анализ существующих открытых литературных источников показывает, что исследователей всё чаще интересуют вопросы изучения токсичности ЛС, в том числе и изучение безопасности применения НПВС [5]. Риск развития токсичности НПВС заложен в особенностях фармакокинетики данной группы медикаментов. Большинство представителей данной группы относятся к группе лекарственных средств с высоким печёночным клиренсом: всего около 3 % (2–4 %) экскретируется в неизменённом виде. А именно ЛС с высоким (>50 %) уровнем биотрансформации обладают наибольшим гепатотоксическим потенциалом [6].

Риск развития нежелательных реакций в том числе обусловлен общими характеристиками популяции, которая подвержена воздействию НПВС. В первую очередь — это те пациенты, которым необходим анальгетик-антипиретик для снижения интоксикационного и лихорадочного синдромов. Во вторую очередь — те субъекты, которые нуждаются в купировании болевого синдрома. И если во втором случае статистически чаще НПВС получают люди трудоспособного возраста [7], то в первом случае речь, главным образом, идёт о педиатрической популяции.

Цель / Aim

Оценка данных национальной базы фармаконадзора по вопросам безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов.

Материалы и методы / Materials and methods

Для отслеживания токсичности ЛС на пострегистрационном этапе в мировой практике фармаконадзора внедрён и активно используется метод сбора информации о безопасности лекарственных средств путём формирования и направления автоматического отчёта в виде спонтанного сообщения (СС) в контролирующий (регуляторный) орган. В РФ роль регуляторного органа по вопросам фармакобезопасности возложена на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Для централизованного сбора сведений используется автоматизированная база данных «Фармаконадзор» (АИС РЗН) [8]. Внесение информации в АИС РЗН осуществляется на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор» [9]. Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НР, в общемировой и российской практике формируют карты извещения, в которых репортер (лицо, предоставляющее сведения в АИС РЗН) предоставляет определенный объём информации — информацию о пациенте, подозреваемом ЛС, нежелательном явлении/реакции и лице, сообщившем о событии, также учитывается наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьёзности и ожидаемость (предвиденность) события. К серьёзным сообщениям, т.е. к тем, информацию о которых следует репортировать регуляторным органам, относят случаи, потребовавшие госпитализации или её продления, смерть, угрожающие жизни

состояния, развитие постоянной нетрудоспособности [10]. Кроме того, указывают МНН, торговое наименование (ТН) ЛС, которое вызвало НР, его дозировку, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (rechallenge) и отменой подозреваемого лекарственного средства (если применимо) [11]. Кодирование НР в Автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs). Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [12]. Математико-статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0. Данные базы АИС РЗН были проанализированы на предмет нормальности, для этой цели применялся критерий W Шапиро — Уилка. Нормально распределённые данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и среднего квадратического отклонения (SD): (M±SD),

асимметрично распределённые — медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения: Me (Min; Max). Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (встречаемость признака, Абс, ед.), относительных частот (Отн, ppb) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) доли (НГ ДИ, ppb и ВГ ДИ, ppb).

Для сравнения нескольких независимых выборок (т.е. выборок пациентов, получавших разные МНН группы НПВС) применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA). В случае установления статистически значимых различий между всеми группами для выявления различий между отдельными группами был применён апостериорный метод «Сравнение средних рангов для всех групп» (непараметрический Dunn test), учитывающий проблему множественных сравнений. Оценка влияния различных факторов (конфаундеров) проведена с использованием модулей программы STATISTICA 10.0.

Результаты / Results

В рамках этапности работы, первоначально была запрошена и проанализирована выгрузка из национальной базы АИС РЗН (рис. 1).

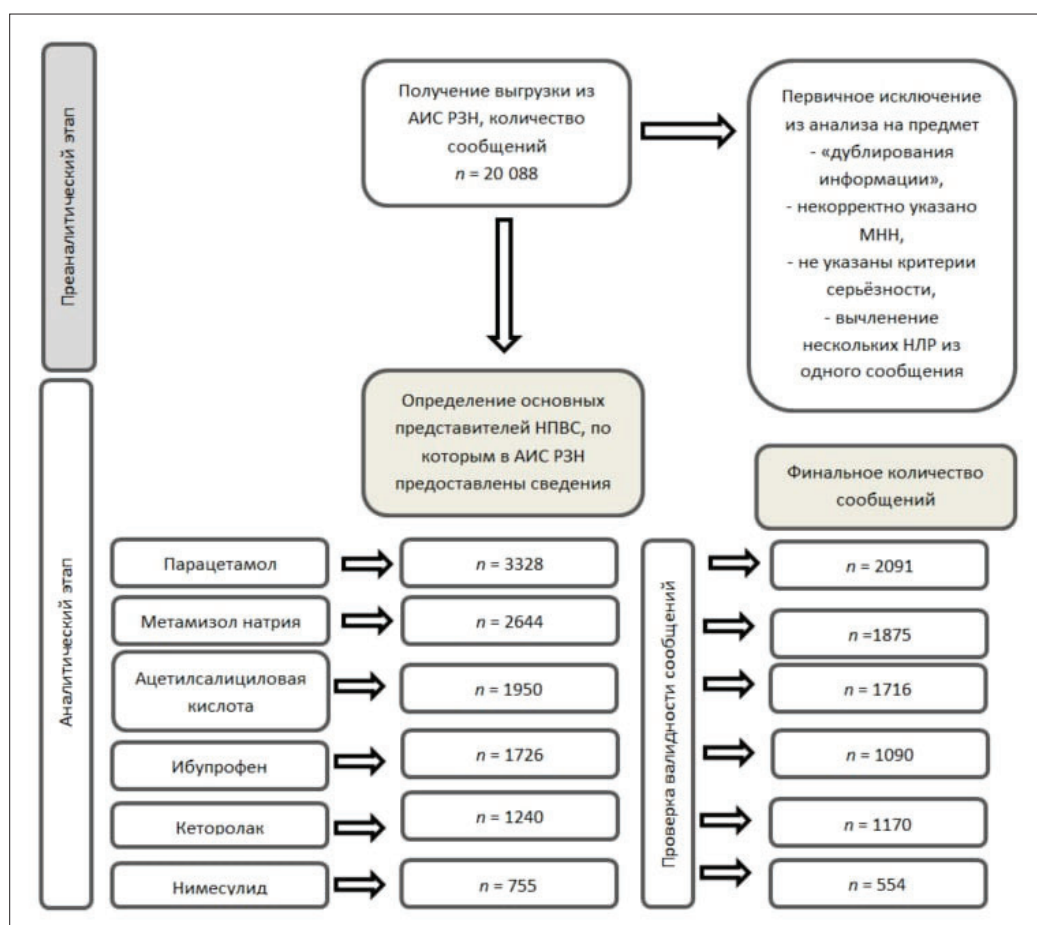


Рис. 1. Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

Fig. 1. Flowchart describing the stages of working analysis with messages from the Automated Information System of Roszdravnadzor

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, при работе с сообщениями информация была проанализирована на предмет дублирования, а также корректности предоставления данных (в одном сообщении могло быть закодировано более одного события, либо могло быть представлено несколько последующих сообщений типа “follow-up”), ввиду чего итоговое количество НР было меньше. В отношении ряда МНН количество НР превалировало — это парацетамол (2091 (10,4 %)), метамизол (1875 (9,3 %)), АСК (1716 (18,5 %)), ибупрофен (1090 (5,4 %)), кеторолак (864 (4,3 %)) и нимесулид (554 (2,8 %)).

Ввиду относительно большого количества информации были проанализированы, главным образом, демографические показатели пациентов, данные о НР которых внесены в АИС РЗН.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика частот встречаемости НР, усреднённых за 11 лет (2010–2020 гг.), для анализируемых МНН с учётом гендерной принадлежности (данные ранжированы по убыванию встречаемости).

Анализ данных таблицы 1 показал, что усреднённая за 1 год частота НР статистически значимо различалась по гендерной принадлежности как для объединённой группы анализируемых МНН, так и для отдельных препаратов. Относительная частота встречаемости НР (Отн) в группе «все препараты» среди лиц женского пола была почти в 2 раза статистически значимо больше по сравнению с аналогичным показателем у лиц мужского пола (40,1 prb против 22,5 prb). Аналогичный уровень статистически значимых различий для препаратов метамизола натрия, парацетамола, нимесулида составил соответственно 2,1; 1,7 и 3,3 раза. Значения частоты встречаемости других анализируемых МНН у лиц женского пола также были заметно выше, чем у мужчин, не достигая уровня статистически значимых различий с учётом принятых критериев.

Анализ возраста анализируемого контингента лиц (табл. 2) показал, что его средний уровень составил 41,7 года. Медианные значения возраста лиц женского и мужского пола существенно не различались, составляли 43 и 41 год соответственно.

Как показано в таблице 2, главным образом токсическому действию НПВС подвергаются люди трудоспособного возраста.

Для удобства дальнейшего статистического анализа контингент лиц был разбит на 8 возрастных групп: 1) «младенчество» диапазон значений до 1 года, 2) «раннее детство» диапазон значений от 1 года до 3 лет, 3) «дошкольный возраст» диапазон значений от 4 до 7 лет, 4) «школьный возраст» диапазон значений от 8 до 17 лет, 5) «молодой возраст» диапазон значений от 18 до 44 лет, 6) «средний возраст» диапазон значений от 45 до 59 лет, 7) «пожилой возраст» диапазон значений от 60 до 74 лет, 8) «старый возраст» от 75 лет и старше.

В таблице 3 представлены данные о встречаемости всех НР у лиц различных возрастных категорий за 11-летний период с 2010 по 2020 г.

В соответствии с данными, представленными в таблице 3, анализ усреднённой относительной частоты встречаемости всех НР у лиц группы «младенчество» показал, что среди всех МНН только после приёма кеторолака наблюдали высокий уровень анализируемого показателя — 4,3 prb. Нижняя граница ДИ (1,9 prb) у кеторолака был выше по сравнению с ВГ ДИ у других препаратов (1,5 prb — ацетилсалициловая кислота, 0,9 prb — парацетамол), что свидетельствовало о статистически значимо более высоком уровне НР для кеторолака среди лиц возрастом менее 1 года.

В группе лиц, отнесённых к категории «раннее детство», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приёма препаратов парацетамола (8,2 prb) и кеторолака (5,5 prb). Доля лиц с НР представленных МНН была статистически значимо выше по сравнению с большинством других анализируемых препаратов. Аналогичная статистически значимая разница для парацетамола продемонстрирована в группах «дошкольный» и «школьный» возраст. В группе лиц, отнесённых к категории «школьный возраст», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приёма препаратов парацетамола, метамизола натрия и ацетилсалициловой кислоты, 13,1 prb, 8,8 prb и 6,2 prb соответственно. В группе «молодой возраст» статистически значимо чаще НР развивались после применения метамизола натрия, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты (77,5 prb, 47,2 prb и 33,4 prb соответственно). Метамизол натрия показал статистически значимую разницу в развитии НР в группе пациентов среднего возраста (44,2 prb), в группе пациентов пожилого возраста (39,1 prb), а также в группе старого возраста (13,4 prb).

В таблице 4 приведена структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за 11-летний период с 2010 по 2020 г. (данные ранжированы по убыванию доли).

Анализ данных таблицы 4 показал, что первые ранговые места в структуре SOC занимали — Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785], Желудочно-кишечные нарушения [10017947], Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065], Нарушения со стороны нервной системы [10029205]. При этом практически половина всех зарегистрированных НР ассоциирована с поражением кожи и подкожных структур.

Как было отмечено ранее, в АИС РЗН предоставляются события, у которых зафиксирован один (или несколько) из шести критериев серьёзности. В таблице 5 представлены данные о встречаемости НР с заявленными критериями серьёзности за 11-летний период.

Сравнительные характеристики усреднённых за 11 лет (2010–2020 гг.) частот встречаемости всех НР различных МНН с учётом гендерной принадлежности

Таблица 1

Comparative characteristics of averaged over 11 years (2010–2020) frequencies of occurrence of all ADRs of various INN, taking into account gender

Table 1

МНН	Женский пол				Мужской пол				Наличие различий ¹
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	
Все препараты	568	40,1	36,7	43,5	319	22,5	20,0	25,0	ЕСТЬ
Метамизол натрия	177	127,1	108,0	146,3	86	61,6	48,3	75,0	ЕСТЬ
Парацетамол	114	73,7	59,9	87,5	67	43,1	32,5	53,6	ЕСТЬ
Ацетилсалициловая кислота	97	48,8	38,9	58,8	64	32,2	24,1	40,2	НЕТ
Ибупрофен	79	29,4	22,8	36,0	53	19,7	14,3	25,1	НЕТ
Кеторолак	56	18,2	13,3	23,1	36	11,8	7,8	15,7	НЕТ
Нимесулид	45	13,0	9,1	16,9	14	3,9	1,8	6,1	ЕСТЬ

¹ — Если ДИ не пересекаются, различия статистически значимы (ЕСТЬ), если пересекаются — статистически значимые различия не установлены (НЕТ).

¹ — If the ДИ — CI — do not intersect, the differences are statistically significant (YES), if they intersect — statistically significant differences are not established (NO).

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница; ДИ — доверительный интервал; ppb (англ. Parts per billion — «частей на миллиард») — миллиардная доля.

Notes: МНН — INN — International Nonproprietary Name; НГ — LL—Lower Limit; ВГ — UL — Upper Limit; ДИ — CI—Confidence Interval; ppb — Parts per billion.

Возраст анализируемых контингентов с учётом гендерной принадлежности за период с 2010 по 2020 г.

Таблица 2

Age of the analyzed contingents, taking into account gender for the period from 2010 to 2020

Table 2

Пол	Возраст, лет							
	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ
Оба пола	9355	41,7	22,3	0,0	101,0	42,0	24,0	59,0
Женский	5940	-	-	0,0	95,0	43,0	25,0	61,0
Мужской	3294	-	-	0,0	101,0	41,0	24,0	57,0

Примечания: SD (Standard Deviation) — стандартное отклонение; Me — медиана; UQ/ LQ (Upper/Lower quartile) — верхний и нижний квартили; N — количество наблюдений; Min/Max — минимальные и максимальные значения показателя; M — среднее арифметическое значение.

Notes: SD — standard deviation; Me — median; UQ/LQ — upper and lower quartiles; N — number of observations; Min/Max — minimum and maximum values of the indicator; M — arithmetic mean.

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от возрастной группы

Таблица 3

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INN depending on the age group

Table 3

МНН	Возрастная группа			
	Младенчество			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	1	0,5	−0,5	1,5
Ибупрофен	0	0,0	0,0	0,0
Кеторолак	13	4,3	1,9	6,7
Метамизол натрия	0	0,0	0,0	0,0
Нимесулид	0	0,0	0,0	0,0
Парацетамол	0	0,2	−0,5	0,9

МНН	Возрастная группа			
	Раннее детство			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	2	0,9	−0,4	2,3
Ибупрофен	0	0,1	−0,2	0,4
Кеторолак	17	5,5	2,8	8,2
Метамизол натрия	4	2,7	−0,1	5,6
Нимесулид	0	0,0	0,0	0,0
Парацетамол	13	8,2	3,6	12,9

Таблица 3 (продолжение)

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от возрастной группы
Table 3

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INN depending on the age group

МНН	Возрастная группа			
	Дошкольный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	1	0,3	–0,5	1,1
Ибупрофен	0	0,1	–0,2	0,4
Кеторолак	9	3,1	1,1	5,1
Метамизол натрия	3	1,8	–0,5	4,1
Нимесулид	0	0,1	–0,2	0,3
Парацетамол	15	9,6	4,7	14,6
МНН	Возрастная группа			
	Школьный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	12	6,2	2,7	9,8
Ибупрофен	1	0,4	–0,4	1,2
Кеторолак	8	2,6	0,7	4,4
Метамизол натрия	12	8,8	3,8	13,9
Нимесулид	0	0,1	–0,2	0,3
Парацетамол	20	13,1	7,2	18,9
МНН	Возрастная группа			
	Молодой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	66	33,4	25,2	41,7
Ибупрофен	32	11,8	7,6	16,0
Кеторолак	24	7,8	4,6	11,0
Метамизол натрия	108	77,5	62,5	92,4
Нимесулид	18	5,3	2,8	7,8
Парацетамол	73	47,2	36,1	58,2
МНН	Возрастная группа			
	Средний возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	35	17,8	11,8	23,8
Ибупрофен	44	16,2	11,3	21,1
Кеторолак	9	2,9	1,0	4,9
Метамизол натрия	61	44,2	32,9	55,5
Нимесулид	18	5,2	2,7	7,6
Парацетамол	21	13,7	7,7	19,6
МНН	Возрастная группа			
	Пожилой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	29	14,7	9,2	20,1
Ибупрофен	38	13,9	9,4	18,5
Кеторолак	6	1,9	0,3	3,5
Метамизол натрия	54	39,1	28,5	49,7
Нимесулид	14	4,1	2,0	6,3
Парацетамол	9	6,1	2,1	10,0
МНН	Возрастная группа			
	Старый возраст			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	12	6,2	2,7	9,8
Ибупрофен	15	5,7	2,8	8,6
Кеторолак	4	1,2	–0,1	2,4
Метамизол натрия	19	13,4	7,2	19,6
Нимесулид	5	1,5	0,2	2,8
Парацетамол	5	3,2	0,3	6,1

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала; ВГ ДИ — верхняя граница доверительного интервала; Отн — относительная частота встречаемости; Абс — абсолютная частота встречаемости.
Notes: МНН — INN — international non-proprietary name; НГ ДИ — LL CI — lower limit of the confidence interval; ВГ ДИ — UL CI — upper limit of the confidence interval; Отн — Rel — relative frequency of occurrence; Абс — Abs — absolute frequency of occurrence.

Таблица 4

Структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за период с 2010 по 2020 г.

Table 4

Structure of identified ADRs (according to MedDRA-SOC) for the period from 2010 to 2020

MedDRA-SOC	Доля SOC к общему количеству комплексов,%
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	48,812
Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	13,093
Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	8,932
Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	5,906
Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]	5,176
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]	3,638
Лабораторные и инструментальные данные [10022891]	2,613
Нарушения со стороны сосудов [10047065]	2,297
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	1,942
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	1,834
Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	1,568
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	1,272
Психические расстройства [10037175]	0,759
Нарушения со стороны сердца [10007541]	0,720
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани [10028395]	0,454
Инфекции и инвазии [10021881]	0,315
Нарушения со стороны органа зрения [10015919]	0,217
Нарушения метаболизма и питания [10027433]	0,128
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта [10013993]	0,118
Острое нарушение мозгового кровообращения [10008190]	0,079
Врождённые, семейные и генетические нарушения [10010331]	0,030
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния [10036585]	0,030
Проблемы с продуктом [10077536]	0,030
Нарушение речи [10041466]	0,010
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз [10038604]	0,010
Кровоподтёки, экхимозы и пурпура [10006513]	0,010
Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования (вкл. кисты и полипы)	0,010

Примечания / Notes: MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); LLT — Lowest Level Term (Термин самого низкого уровня); PT — Preferred Term (Преимущественный термин); SOC — System organ class (Системно-органный класс).

Таблица 5

Встречаемость НР для анализируемых МНН с различными критериями серьёзности за период с 2010 по 2020 г.

Table 5

The incidence of ADRs, for the analyzed INN with different severity criteria for the period from 2010 to 2020

МНН	Критерий серьёзности			
	Угроза жизни	Смерть	Клинически значимое событие	Госпитализация или её продление
Ацетилсалициловая кислота	449	57	136	743
Ибупрофен	313	51	130	454
Кеторолак	141	21	227	327
Метамизол натрия	510	31	260	1 188
Нимесулид	114	11	71	221
Парацетамол	342	59	179	677
Все препараты	1 869	230	1 003	3 610

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование.

Note: МНН — INN — international non-proprietary name.

Как видно из данных таблицы 5, лидирующую позицию по количеству НР занимают события, связанные с госпитализацией (среди данного критерия серьёзности больше всего НР связано с применением метамизола натрия). Однако также имеет место факт регистрации летальных исходов при применении НПВС, общее количество смертей составило 230 случаев за 11-летний период пострегистрационного наблюдения. В рамках настоящей публикации проведён анализ сведений о НР, ассоциированных именно с критерием серьёзности «смерть», который представлен в таблице 6.

Таблица 6

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН с критерием серьёзности «смерть»

Table 6

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INNs with the severity criterion “Death”

МНН	Смерть			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	5	2,6	0,3	4,9
Ибупрофен	5	1,7	0,1	3,3
Кеторолак	2	0,6	–0,3	1,5
Метамизол натрия	3	2,0	–0,4	4,4
Нимесулид	1	0,3	–0,3	0,9
Парацетамол	5	3,5	0,5	6,5

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ppb (англ. Parts per billion — «частей на миллиард») — миллиардная доля.

Notes: INN — international non-proprietary name; ppb (Parts per billion) — billionth part.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, основным МНН, лидирующим по количеству летальных исходов, является парацетамол, далее метамизол натрия и ибупрофен. На четвёртом и пятом местах — кеторолак и нимесулид соответственно.

Выводы / Conclusions

Несмотря на продолжительный опыт пострегистрационного применения НПВС на территории РФ, потребление данного класса медикаментов ассоциировано с развитием токсичных реакций со стороны различных системно-органных классов. В соответствии с проведённым анализом, удалось идентифицировать основные пять системно-органных классов, со стороны которых развиваются токсические реакции, ассоциированные с критериями серьёзности. На первом месте стоят поражения со стороны кожи и подкожных структур — 48,81 % от всех зарегистрированных спонтанных сообщений, на втором месте — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — 13,09 %, на третьем месте — общие нарушения и реакции в месте введения — 8,93 %, на четвёртом месте — нарушения со стороны нервной системы — 5,90 %, и пятёрку замыкают реакции со стороны иммунной системы — 5,17 %. Данное наблюдение не соотносится со сведениями, отражёнными в существующих референтных источниках информации. Данные открытых литературных источников, посвящённых систематическому анализу вопросов безопасности применения НПВС, характеризуют данный класс как токсичный, в первую очередь, для желудочно-кишечного тракта и печёочно-билиарной системы.

Гендерно-демографический анализ сведений АИС РЗН также позволил определить некоторые основ-

ные тенденции, а именно — развитие всех НР чаще ассоциировано с женским полом. Таким образом, можно идентифицировать женский пол как один из факторов риска развития НР при применении НПВС. Несмотря на то что медиана возраста всех пациентов с зарегистрированными НР составляет 41,7 года, при ранжировании возрастных групп стало возможно идентифицировать тех представителей НПВС, которые вызывают токсические реакции в педиатрической популяции — это кеторолак и парацетамол.

Также следует подчеркнуть, что устоявшееся общественное мнение, в том числе и со стороны медицинских работников, об относительной безопасности применения данного класса ЛС является не совсем обоснованным в силу регистрации достаточного количества НР с различными критериями серьезности, в том числе со смертельным исходом.

Таким образом, по результатам проведенной работы можно сделать заключение о необходимости рецептурного регулирования отпуска НПВС и целесообразности уменьшения содержания действующего вещества в лекарственной форме в силу узкого терапевтического индекса и частого использования в качестве самолечения данного класса лекарственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторский коллектив заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interests. The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; Василюк В. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; Верведа А. Б. — редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи, расчёты; Фарапонова М. В. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; Колбин А. С. — редактирование статьи, обзор литературы; Боровская В. Г. — редактирование статьи.

Participation of authors. Syraeva GI — research concept, article editing, literature review, article writing; Vasilyuk VB — research concept, article editing, article writing; Verveda AB — article editing, literature review, article writing, calculations; Faraponova MV — research concept, article editing, article writing, calculations; Kolbin AS — article editing, literature review, article writing, calculations; Borovskaya VG — article editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

SPIN-код: 9650-5671

заместитель управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия; очный аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Василюк Василий Богданович

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN-код: 1459-5548

д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Верведа Алексей Борисович

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

к. м. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; с.н.с. научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Syraeva Gulnara I.

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

SPIN code: 9650-5671

Deputy Quality Manager, Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, St. Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Vasilyuk Vasily B.

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN code: 1459-5548

Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; Managing the Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, St. Petersburg, Russia

Verveda Aleksey B.

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia; Senior Researcher of Scientific Work the Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, St. Petersburg, Russia

Фарапонова Мария Валерьевна

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

SPIN-код: 9006-2074

заместитель управляющего по научной работе
ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург,
Россия

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Боровская Валентина Геннадьевна

e-mail: borovskaya_vg@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

SPIN-код: 9795-9621

монитор контрактно-исследовательской организации
ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург,
Россия; ординатор кафедры клинической фармаколо-
гии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Faraponova Maria V.

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

SPIN code: 9006-2074

deputy Manager for Scientific Work the Limited Liability
Company "Research center Eco-safety", St. Petersburg, Russia

Kolbin Alexey S.

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical
Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE
I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Borovskaya Valentina G.

e-mail: borovskaya_vg@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>

SPIN code: 9795-9621

Monitor CRO the Limited Liability Company "Research
center Eco-safety", St. Petersburg, Russia; medical resident
of Department of clinical pharmacology and evidence-based
medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia,
Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):587–607. viii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005
2. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174–87. doi: 10.1007/s11095-013-1007-6
3. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15. doi: 10.1038/clpt.2011.58
4. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J*. 1966;2(5512):497–9. doi: 10.1136/bmj.2.5512.497
5. Сыраева Г. И., Колбин А. С. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):16–26. [Syraeva GI, Kolbin AS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):16–26. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-4-16-26
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
7. Василюк В. Б., Фарапонова М. В., Сыраева Г. И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. *РМЖ*. 2020;12:30–4. [Vasilyuk VB, Faraponova MV, Syraeva GI. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. *RMJ*. 2020;12:30–4. (In Russ).].
8. Официальный сайт Росздравнадзора. 2020 г. [интернет]. Доступ по ссылке: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais (доступ от 30.09.2022).
9. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор». [Federal'ny' zakon Rossijskoj Federacii ot 12.04.2010 g. № 61-FZ (red. ot 14.07.2022 g.) "Ob obrashchenii lekarstvenny'x sredstv", stat'ya 64 "Farmakonadzor". (In Russ).]. Доступно по: <https://fzrf.ru/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz/st-64.php>. Ссылка активна на 18.10.2022.
10. Сыраева Г. И., Колбин А. С., Матвеев А. В., Панезина В. С. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336–44. [Syraeva GI, Kolbin AS, Matveev AV, Panezhina VS. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336–44. (In Russ).]. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344
11. Решение Совета ЕЭК об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03.11.2016 г., вступивших в силу 06.05.2017 г. [Reshenie Soveta EEK ob utverzhdenii Pravil nadležashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza ot 03.11.2016 g., vstupivshih v silu 06.05.2017. (In Russ).]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026106>. Ссылка активна на 18.10.2022.
12. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI—Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1).201. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf.