

МЕТОД ПРОСПЕКТИВНОГО НЕВМЕШАТЕЛЬСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ КАК СТАНДАРТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

¹ А.А.Тишкевич, ² С.Б.Сеткина, ² И.Н.Ефремова, ³ М.М.Сачек,
⁴ Л.Н.Гавриленко, ² И.П.Черныш, ² А.М.Кучко, ⁵ А.В.Акштанович,
³ А.Б.Лукуть, ³ М.Ю.Овчинникова

¹ УЗ «2-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

² УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

⁵ УЗ «10-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Дана краткая характеристика состояния проблемы нежелательных последствий фармакотерапии. Описана методология проведения мониторинга экстренных госпитализаций на базе трех многопрофильных стационаров г.Минска с дизайном проспективного невмешательственного клинического наблюдения.

Введение

В настоящее время последствия побочных реакций представляют собой серьезную медико-социальную и фармакоэкономическую проблему для всех стран мира, поскольку вносят значимый вклад в уровни заболеваемости и госпитализации, приводят к потере трудоспособности и летальным исходам. Данные клинических исследований, проведенных в разных странах мира, свидетельствуют, что нежелательные последствия фармакотерапии являются причиной от 6,5 до 10% госпитализаций [1]. В США побочные реакции входят в число первых пяти причин смертности по медицинским причинам [2]. Нежелательные последствия фармакотерапии ухудшают течение заболеваний и продлевают сроки госпитализации, снижают приверженность к лечению и качество жизни, повышают стоимость лечения и затраты на здравоохранение в целом [3]. Медицинские последствия побочных реакций могут быть различными по проявлениям, степени тяжести и исходам, могут приводить к нарушениям различной степени выраженности со стороны органов и систем организма, могут носить обратимый характер или сопровождаться необратимыми нарушениями, включая смерть пациента. В одном из исследований было определено, что 9,7% побочных реакций вызывают состояния стойкой нетрудоспособности [4]. Результаты еще одного исследования показывают, что у пациентов с побочными реакциями риск смерти может возрасти до двух раз [5].

Кроме медико-социальных последствий, побочные реакции сопряжены со значимыми для

системы здравоохранения и общества в целом экономическими затратами. Например, в США общие расходы, связанные с нежелательными последствиями фармакотерапии, включая все расходы системы здравоохранения, пособие по временной или стойкой утрате трудоспособности, экономические потери в связи с нетрудоспособностью, оцениваются на уровне от 17 до 29 миллиардов долларов ежегодно [6]. При развитии побочных реакций длительность госпитализации продлевается в среднем на 1–5 дней по сравнению с пациентами, у которых не возникают осложнения фармакотерапии, при этом дополнительные расходы здравоохранения могут достигать 9000 долларов США [4]. Развитие более серьезных побочных реакций (аритмии, миелосупрессия, подавление активности ЦНС, судороги, кровотечение и др.) может сопровождаться более длительной госпитализацией до 20 дней, и в этом случае стоимость лечения возрастает с 6320 долларов при отсутствии лекарственных осложнений до 38007 долларов при развитии серьезных побочных реакций [7]. Экономические затраты по лечению пациентов, причиной госпитализации которых явились побочные реакции, составили суммарно 847 миллионов долларов за год в двух мониторируемых клиниках в Великобритании [8].

Крайне важным результатом множества клинических исследований, направленных на оценку различных аспектов проблемы побочных реакций, являются данные по уровню потенциальной предотвратимости их развития. По данным ряда исследований, до 70% побочных реакций являются по-

тенциально предотвратимыми [8]. Направления снижения риска и частоты развития побочных реакций включают в себя учет индивидуальных факторов риска их развития, учет риска развития лекарственного взаимодействия, мониторинг состояния пациента с целью наиболее раннего выявления индикаторов органно-функциональных нарушений, тщательную индивидуальную оценку соотношения риск–польза, а также крайне весомый аспект предотвращения медицинских ошибок. Так, например, в США только в результате медицинских ошибок ежегодно в клиниках умирают от 44000 до 98000 пациентов, что превышает число смертей в результате автокатастроф, рака молочной железы или ВИЧ-инфекции [9]. Европейской Рабочей Группой по оценке качества медицинской помощи в клиниках было определено, что у каждого десятого госпитализированного пациента развиваются предотвратимые побочные реакции [9]. Этими и многими другими данными была наглядно продемонстрирована медико-социальная и фармакоэкономическая значимость мер, направленных на снижение числа случаев предотвратимых побочных реакций. Проблема повышения безопасности пациентов послужила основанием для целого ряда национальных и международных инициатив, направленных на снижение ущерба здоровью человека и национальным системам здравоохранения, причиной которого являются предотвратимые побочные реакции.

До настоящего времени в Республике Беларусь отсутствовали объективные данные относительно частоты госпитализаций, обусловленных нежелательными последствиями фармакотерапии, в том числе предотвратимыми побочными реакциями. Международным стандартом для изучения и оценки данной проблемы является клиническое исследование, направленное на мониторинг госпитализаций с обеспечением статистической значимости получаемых результатов и возможности разработки системного подхода по минимизации медико-социального и экономического ущерба. Однако, каждая из стран имеет ярко выраженные демографические и эпидемиологические отличия, различия аспектов оказываемой медицинской помощи и стоимости медицинских услуг и лечения, различные протоколы лечения, различные подходы к обучению в части мониторинга безопасности на этапах до- и постдипломного образования, отличия менталитетов и многие иные факторы, которые не позволяют экстраполировать данные, полученные на территории других стран как с точки зрения качественных и количественных (в том числе стоимостных) параметров данных, так и

применительно к мерам по минимизации частоты предотвратимых побочных реакций.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что снижение даже части предотвратимых побочных реакций способствует снижению ущерба здоровью и жизни пациента, а также сокращению расходов на здравоохранение и иных сопряженных экономических затрат. С целью изучения данной проблемы и определения возможных мер по снижению неблагоприятных последствий фармакотерапии впервые на территории Республики Беларусь было инициировано исследование в форме мониторинга экстренных госпитализаций, которое проводилось с целью решения целого ряда задач, направленных как на получение данных о состоянии данной проблемы, так и на разработку адекватных мер по снижению медико-социальных и фармакоэкономических нежелательных последствий фармакотерапии.

Целью работы являлась разработка методологии и программы мониторинга экстренных госпитализаций с определением доли госпитализаций, обусловленных неблагоприятными последствиями фармакотерапии, и выполнением последующей фармакологической и фармакоэкономической оценки.

Материалы и методы

Для исследования был определен дизайн проспективного невмешательственного клинического наблюдения. Сбор информации осуществлялся на этапе экстренной госпитализации путем индивидуального опроса пациентов и на этапе верификации данных путем анализа данных медицинских карт стационарного пациента. В исследование включались все пациенты, госпитализируемые по экстренным показаниям в установленные интервалы времени выполнения мониторинга. В качестве клинических баз выполнения мониторинга были определены три многопрофильные клиники г. Минска: УЗ «10-я городская клиническая больница», УЗ «2-я городская клиническая больница», УЗ «1-я городская клиническая больница». Объем выборки был установлен в количестве 2100 экстренных госпитализаций. Для учета влияния фактора сезонности на структуру экстренных госпитализаций мониторинг был запланирован в два этапа, включающие весенний и осенний периоды.

С целью сбора информации и выполнения последующей оценки были разработаны индивидуальные формы для регистрации данных, состоящие из формы для документирования результатов опроса пациентов (опросник пациента), формы для описания побочной реакции в случае установления взаимосвязи между госпитализацией и предшествующей лекарственной терапией (форма регистрации данных о серьезной побочной реакции),

формы для отражения результатов фармакологической и фармакоэкономической оценки случаев серьезных побочных реакций, обусловленных нежелательными последствиями фармакотерапии (форма фармакологической и фармакоэкономической оценки) (рис. 1–3).

Мониторинг по каждому из пациентов включал следующие этапы:

- опрос пациента на момент госпитализации со сбором полной информации по анамнезу пациента, данным по объективному статусу и жалобам пациента на момент госпитализации и информации по предшествующему приему лекарственных средств;

- предварительную оценку наличия причинно-следственной взаимосвязи с приемом лекарственной терапии и вероятности обусловленности данной госпитализации побочной реакцией на лекарственное средство;

- сбор данных на этапе нахождения пациента в стационаре по верификации диагноза, данных лабораторных и инструментальных исследований, данных о длительности нахождения в стационаре, исходе;

- окончательную оценку наличия причинно-следственной взаимосвязи с приемом лекарственной терапии с учетом верифицирующих данных клинического этапа мониторинга.

Стандартизованная оценка причинно-следственной взаимосвязи выполнялась с использованием рекомендаций ВОЗ [10] и алгоритма Наранжо [11].

Результаты и обсуждение

Разработка методологических аспектов выполнения мониторинга экстренных госпитализаций. В рамках разработки методологических аспектов мониторингового исследования экстренных госпитализаций была разработана программа мониторинга, а также индивидуальная форма для

ОПРОСНИК ПАЦИЕНТА

Фамилия, имя, отчество		
Возраст		
Пол		
Адрес		
База мониторинга		
Симптоматика		
Жалобы		
Дата(-ы) их появления		
Характер симптомов	постоянный	
	преходящий	
Степень выраженности (например: мешало спать или совершать обычную физическую нагрузку и т.д.)		
Принятые меры и их эффективность (например: пришлось вызвать СМП в связи с ухудшением самочувствия и т.д.)		
Диагноз при госпитализации		
Госпитализирован / нет		
Исследования на догоспитальном этапе и их результаты		
Лекарственные средства (БАДы)		
Дата начала приема		
Перечень ЛС, дозы, способ и режим приема		
Дата окончания приема ЛС		
Если имело место преждевременная отмена ЛС, то почему и на какой период (дата отмены ЛС)		
Результаты преждевременной отмены		
Результаты повторного назначения		
Факторы риска		
Аллергоанамнез		
Предшествовавшие побочные реакции на ЛС		
Сопутствующая патология		

Рис. 1. Индивидуальная форма регистрации данных: опросник пациента

регистрации данных, состоящая из опросника пациента (рис. 1), формы регистрации данных о серьезной побочной реакции (рис. 2) и формы фармакологической и фармакоэкономической оценки серьезной побочной реакции (рис. 3).

Разработанные регистрационные формы позволяли собрать необходимую для последующей оценки информацию по развитию у пациента серьезной нежелательной реакции, оценить ее взаимосвязь с предшествующей принимаемой (назначаемой) лекарственной терапией, выполнить оценку степени достоверности причинно-следственной взаимосвязи с учетом иных факторов, документировать верифицирующие данные по побочной реакции, включая основные аспекты характеристики нежелательной лекарственной реакции: степень тяжести, обратимость, предотвратимость, роль факторов риска, исход.

Форма фармакологической и фармакоэкономической оценки включала в себя результаты оценки типа побочной реакции (А, В, С, D), классификационное отнесение согласно терминологическому классификационному перечню MedDRA, фармакотерапевтическую группу подозреваемого лекарственного средства, результат оценки предотвратимости, а также необходимые данные

для выполнения фармакоэкономической оценки стоимости госпитализации, обусловленной нежелательными последствиями фармакотерапии.

Выполнение программы мониторинга экстренных госпитализаций. Проведено два этапа мониторинга госпитализаций на базе УЗ «10-я городская клиническая больница» и УЗ «2-я городская клиническая больница» с учетом возможного влияния сезонности: 25.03.2013–05.04.2013; 20.05.2013–06.06.2013; 30.09.2013–11.10.2013; 11.11.2013–05.12.2013. В соответствии с профилем учреждений здравоохранения в мониторинг были включены пациенты, которые подлежали экстренной госпитализации в отделения кардиологии, гастроэнтерологии, неврологии, анестезиологии и реанимации, ревматологии, хирургии (экстренной и гнойной), гинекологии, психоневрологии, алергологии, пульмонологии, эндокринологии, нефрологии. С учетом важности оценки доли осложненной лекарственной терапии при развитии осложнений со стороны почек и мочевыводящих путей проведен дополнительный этап мониторинга 100 экстренных госпитализаций на базе нефрологического отделения УЗ «1-я городская клиническая больница» (май – сентябрь 2014 г.).

Сведения о пациенте							
База исследования	ФИО	Пол	Возраст	№ истории болезни	Отделение	Дата госпитализации/ дата выписки	Исход
Жалобы пациента, особенности физического осмотра				Данные лабораторных исследований при госпитализации			
Диагноз, МКБ-10				Показатель		Значения	Референтные значения
Факторы риска				Данные иных исследований при поступлении			
Принимаемые до госпитализации лекарственные средства (БАДы)							
Наименование ЛС	Показания	Доза/ед.измерения	Режим и способ введения	Начало приема	Окончание приема		
Дата появления/дата исчезновения симптомов	Результаты отмены предшествующего лечения			ПСС		Группа	
				достоверная		1	
				вероятная			
	Результат повторного назначения			возможная		2	
			сомнительная				
			условная				

Рис 2. Индивидуальная форма регистрации данных: форма регистрации данных о серьезной побочной реакции

ФИО пациента:		Описание побочной реакции:
Оценка ПСС:		Фармакотерапевтическая группа подозреваемого лекарственного средства:
Тип побочной реакции:		Классификационное отнесение ПР по MedDRA:
Предотвратимость	определенно предотвратимая	Роль дополнительных факторов риска:
	возможно предотвратимая	
	непредотвратимая	
Длительность нахождения в стационаре:		Стоимость госпитализации:
Стоимость одних суток нахождения в стационаре:		

Рис. 3. Индивидуальная форма регистрации данных: форма фармакологической и фармакоэкономической оценки побочной реакции

В мониторинг были включены 2100 пациентов в возрасте от 18 лет, подлежащих экстренной госпитализации на протяжении периода мониторингования. В рамках первого, второго и третьего этапов, согласно утвержденной программе, выполнен сбор данных по 2100 случаям экстренных госпитализаций пациентов с оценкой анамнеза, предшествующей терапии, факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. По каждому из случаев экстренных госпитализаций выполнен опрос пациентов в отношении всей предшествующей терапии и иных факторов развития осложнения лекарственной терапии. Заполнено 2100 форм опросников пациентов с отражением по каждому пациенту описания симптоматики развившегося состояния, диагноза при поступлении, анамнестических данных, текущей и предшествующей терапии, аллергоанамнеза. Для каждого случая госпитализации на основании первичной полученной информации была выполнена оценка наличия причинно-следственной взаимосвязи между принимаемой (предшествующей) фармакотерапией и изменениями клинического состояния пациентов, послужившими причиной экстренной госпитализации. В связи с выявлением существенной доли пациентов, экстренная госпитализация которых связана с отсутствием приверженности к терапии, протокол выполняемого мониторинга был дополнен в части включения в анализируемые параметры также данных в отношении госпитализаций, обусловленных отсутствием приверженности к терапии. По первому этапу сформирована группа I госпитализаций, для которых развитие побочной реакции определено как

причина госпитализации. По пациентам I группы выполнены верификация данных и сбор данных по нахождению в стационаре с заполнением форм регистрации данных.

По результатам всех этапов программы заполнены формы регистрации данных, в которые была включена следующая информация по каждому случаю госпитализации: пол, возраст, ФИО, номер истории болезни, дата госпитализации, причина госпитализации, диагноз при госпитализации, данные лабораторных исследований при госпитализации, клиническая симптоматика развившегося состояния, принимаемые на амбулаторном этапе лекарственные средства (биологически активные добавки в пищу), наличие факторов риска развития осложнений лекарственной терапии (аллергоанамнез, нарушение функции элиминации, развитие осложнений лекарственной терапии в анамнезе, алкогольная/никотиновая зависимость), медикаментозные (хирургические) вмешательства при госпитализации, сроки госпитализации, дата выписки, исход. По результатам оценки причинно-следственной взаимосвязи заполнялись формы извещений о побочных реакциях, повлекших за собой госпитализацию пациентов.

По пациентам I группы, сформированной по результатам анализа данных трех этапов мониторинга госпитализаций, выполнены фармакологическая оценка, оценка предотвратимости, собраны данные для выполнения фармакоэкономического анализа госпитализаций, обусловленных развитием побочной реакции и отсутствием приверженности к терапии. По пациентам этой группы заполнены формы фармакологической оценки побочных реакций

с включением описания побочной реакции, определенного по результатам анализа подозреваемого лекарственного средства, роли дополнительных факторов, результатов оценки причинно-следственной связи, предотвратимости, длительности и стоимости нахождения в стационаре.

Промежуточные результаты мониторинга.

Наибольшее количество осложнений, послуживших причиной госпитализаций по результатам всех этапов мониторинга, было связано с применением нестероидных противовоспалительных средств, низкодозовых режимов ацетилсалициловой кислоты, бета-блокаторов. Осложнения, связанные с применением данных групп лекарственных средств, составили большую часть общего числа осложнений, при этом подавляющее большинство являлись определенно или возможно предотвратимыми: осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при назначении (в том числе в рамках самолечения) НПВС или низкодозовых режимов ацетилсалициловой кислоты пациентам с факторами риска, с превышением рекомендуемой длительности приема, прием нерекондуемых комбинаций; нарушения ритма при отклонениях от рекомендуемых назначений, несоблюдении рекомендаций, предостережений.

Заключение

Метод проспективного невмешательственного клинического наблюдения является оптимальным для выявления частоты госпитализаций, обусловленных развитием побочных реакций. С использованием этого метода стало возможным проведение мониторинга экстренных госпитализаций на базе трех многопрофильных стационаров города Минска, а также определение доли экстренных госпитализаций, обусловленных осложнениями лекарственной терапии. Так как мониторинг осуществлен на достаточной выборке пациентов, с учетом фактора сезонности, с включением пациентов разной возрастной структуры, подлежащих госпитализации в отделения различного профиля, то его результаты и меры, которые будут приняты для минимизации последствий, могут быть экстраполированы на другие когорты пациентов и медицинские учреждения аналогичного профиля на территории Беларуси. Дополнительный анализ структуры экстренных госпитализаций, обусловленных неблагоприятными последствиями фармакотерапии, а также анализ причин их развития позволяют определить комплекс мер, направленных на оптимизацию различных этапов обращения лекарственных средств с целью снижения риска развития предотвратимых серьезных нежелательных реакций на территории Республики Беларусь.

Литература

1. Pirmohamed, M. [et al.] Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ*, 2004, 329:15–19.
2. Lazarou, J. [et al.] Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies // *JAMA*, 1998, 279(15):1200–1205.
3. Hitesh, P. [et al.] Trends in hospital admission for adverse drug reactions in England: Analysis of National Hospital Episode Statistics 1998–2005 // *BMC Clin Pharmacol* 2008, 7:9.
4. Tomas, E.J. [et al.] Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado // *Med Care* 2000; 38(3):261–271.
5. Classen, D.C. [et al.] Adverse drug events in hospitalized patients // *JAMA*, 1997; 227(4): 301–306.
6. Fifty-five World Health Assembly. Quality of care: patient safety. Report by Secretariat. 25 of March 2002
7. Evans, R.S. [et al.] Prevention of adverse drug events through computerized surveillance // *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1992:437–441.
8. Munir, P. [et al.] Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ* 2004;329:15–19.
9. Fifty-five World Health Assembly. Quality of care: patient safety. Report by Secretariat, 25 of March, 2002.
10. The Uppsala Monitoring Centre. The use of WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available at: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (accessed 18 December, 2014).
11. The Uppsala Monitoring Centre. The use of WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available at: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (accessed 18 December, 2014).

METHOD OF PROSPECTIVE NON-INTERVENTIONAL CLINICAL SURVEY AS A STANDARD FOR STUDY AND EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY COMPLICATIONS

¹A.A.Tishkevich, ²S.B.Setkina, ³I.N.Efremova, ³M.M.Sachek, ⁴L.N.Gavrilenko, ²I.P.Chernysh, ²A.M.Kuchko, ⁵A.V.Bakshtanovich, ³A.B.Lukut, ³M.Yu.Ovchinnikova

¹City Clinical Hospital No 2, Minsk, Republic of Belarus, ²Center for Examinations and Test in Health Service, Minsk, Republic of Belarus, ³Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus, ⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus, ⁵City Clinical Hospital No 10, Minsk, Republic of Belarus

The situation with the problem as regards adverse reactions of pharmacotherapy was briefly characterized. The methodology for monitoring emergency admissions to the three multidisciplinary hospitals of Minsk and the prospective design of non-interventional clinical survey were described.