

— ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 615.2/3: – 35.78.3

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-79-87

*Кочкина Е.О., Коновалова А.А., Верлан Н.В., Бессонова Л.О.***ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Аннотация. В последние годы осложнения лекарственной терапии являются важной медицинской проблемой. Проведен анализ данных о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств (ЛС) у пациентов старших возрастных групп. Объектом исследования были карты-извещения на НР, поступившие из медицинских организаций (МО) Иркутской области за пятилетний период. Для оценки причинно-следственной связи (ПСС) между НР и ЛС использовалась шкала Наранжо. Из 1068 извещений о НР у пациентов старше 60 лет 2/3 (705) представлены извещениями о НР у женщин, 363 (34,0 %) – у мужчин. Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 940 извещениях (88,0 %). Не было гендерных различий, за исключением более высокой частоты хронической обструктивной болезни легких у мужчин (7,2 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$) и сахарного диабета у женщин (14,0 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$). НР на антибактериальные средства составили 31,8 %, препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – 10,5 %, случаи терапевтической неэффективности – 5,4 %. Изложение данных о НР соответствовало рекомендуемой форме в 76 %. Наиболее частым дефектом заполнения являлась неполная информация о пациенте. Достоверность ПСС по шкале Наранжо была высокой. Сроки репортирования данных соблюдались в 93 %. Для эффективного взаимодействия в системе фармаконадзора необходимо в каждой МО постоянное информирование о порядке осуществления фармаконадзора, видах НР, правилах их выявления и сроках репортирования данных. Курировать работу должен подготовленный специалист.

Ключевые слова: лекарственное средство; нежелательные реакции; старшая возрастная группа; спонтанные сообщения; фармаконадзор; взаимодействие.

*Kochkina E.O., Kononova A.A., Verlan N.V., Bessonova L.O.***POSSIBILITIES OF EFFECTIVE INTERACTION
IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM AT REGISTERING
UNDESIRABLE MEDICINAL REACTIONS IN SENIOR PATIENTS**

Abstract. In the recent years, complications of drug therapy are an important medical problem. Data on adverse drug reactions (ADRs) in older patients were analyzed. The object of the study was notification cards for NR received from medical organizations (MO) of Irkutsk region for a five-year period. The Narangio scale was used to assess the causality (SST) between ADR and LS. Of the 1068 ADR notifications in patients over 60 years of age, 2/3 (705) are presented with ADR notifications in women, 363 (34.0 %) – in men. The presence of background diseases was registered in 940 notifications (88.0 %). There were no gender differences except for a higher incidence of chronic obstructive pulmonary disease in men (7.2 % and 3.5 %, respectively, $p < 0.05$) and diabetes mellitus in women (14.0 % and 3.5 %, respectively, $p < 0.05$). ARs for antibacterial agents amounted to 31.8 %, drugs for the treatment of cardiovascular diseases – 10.5 %, cases of therapeutic inefficiency – 5.4 %. The ADR data statement was in line with the recommended form of 76 %. The most common filling defect was incomplete patient information. The validity of the Narangio PSS was high. The deadlines for reporting data were observed in 93 %. For effective interaction in the pharmacovigilance system, it is necessary for each MO to

constantly inform about the procedure for pharmacovigilance, types of ADRs, the rules for their detection and the timing of data reporting. The work should be supervised by a trained specialist.

Keywords: medicament; adverse reactions; older age group; spontaneous reports; pharmacovigilance; interaction.

Введение

В последние годы осложнение лекарственной терапии все больше осознается как чрезвычайно важная проблема, имеющая медицинский, социальный и финансовый аспект [1, 2, 6]. Улучшение качества медицинской помощи относится к основным задачам здравоохранения, а это во многом связано с эффективностью и безопасностью фармакотерапии. Фармаконадзор – мониторинг безопасности лекарственных средств (ЛС) является динамичной научно-клинической областью медицинских знаний; играет важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента лекарственных препаратов, при применении которых нередко возникают неблагоприятные реакции (НР) [3, 9, 10, 11].

Научные исследования, связанные с проблемами токсичности лекарственных средств (ЛС) и их безопасного применения, осуществляются в РФ и в мировой практике по различным аспектам [8, 12, 13, 14, 15, 16]. В последнее десятилетие были разработаны предложения по внедрению эффективной системы контроля, обеспечения и управления качеством ЛС, развитию и совершенствованию механизмов государственного регулирования. Информация об осложнениях, вызываемых лекарственными средствами, может быть получена различными методами, которые хорошо известны специалистам. Метод спонтанных сообщений (СС) наиболее распространен в получении информации о НР. Согласно этому методу медицинские работники разных специальностей должны направлять в Росздравнадзор сообщения о выявляемых НР, возникающих при проведении фармакотерапии. По действующей системе менеджмента качества в нашей стране в сфере обращения ЛС используется риск-ориентированный подход [4;5].

Значительное внимание в отечественных исследованиях уделяется разработке алгоритмов контроля фармакотерапии на различных этапах использования лекарственных препаратов [3, 9]. Сохраняет актуальность поиск возможностей эффективного взаимодействия участников системы мониторинга за безопасностью фармакотерапии и разработка алгоритмов их взаимодействия [10, 11]. Обозначенные вопросы актуальны в клинической практике при лечении пациентов старших возрастных групп, так как осложняющими медикаментозную терапию факторами являются множественные заболевания, изменения функционирования органов метаболизма и экскреции, одновременное применение нескольких ЛС.

Совершенствование фармаконадзора является актуальным вопросом для медицинской практики. Это определило постановку цели и задач настоящей работы.

Цель работы: провести анализ данных о НР ЛС у пациентов старших возрастных групп и рассмотреть возможности эффективного взаимодействия участников системы фармаконадзора.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) Сопоставить данные о НР в картах-извещениях с рекомендованным форматом их заполнения у пациентов старших возрастных групп.
- 2) Выявить дефекты заполнения и сроки предоставления информации.
- 3) Оценить вероятность того, что НР вызвана лекарственным препаратом, а не другими факторами;
- 4) Определить по информации специалистов, изложенной в картах-извещениях, при использовании каких групп ЛС наиболее часто регистрируются НР у данных пациентов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр

контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» до середины 2019 г., в последующий период привлекалась информация региональных данных АИС Росздравнадзора. На первом этапе работы анализировали нормативную базу, в качестве юридической основы для работы использовали Федеральные законы, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств. На втором этапе осуществляли анализ информации СС.

Объектом исследования явились карты-извещения, заполненные медицинскими специалистами. В период с 2009 до 2020 гг. была сформирована база данных, включающая 2325 сообщений, из них 1068 (45,9 %) содержали данные о НР при применении ЛП у лиц старших возрастных групп. Критерием включения карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) в исследование являлось её правильное заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением ЛП и НР с высокой степенью достоверности – не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [7]. Заполнение данного опросника проводили сотрудники исследовательской группы с использованием сведений, изложенных в картах-извещениях на НР. Данные о достоверности источника проверялись выборочно по медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты).

Валидность данных о группах ЛС обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтически химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению (ИМП) ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных средств. Необходимо отметить, что информация о ЛП, приведенная в ИМП отдельными производителями, могла различаться. Верификацию применения ЛП проводили в соответствии с информационной базой Государственного реестра лекарственных средств. НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с терминологией Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали существенными при $p \leq 0,05$. Для определения частоты развития отдельных событий (доля, % от общего количества представленных случаев НР) использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2016.

Результаты

Из общего количества извещений (1068) о НР, зарегистрированных у пациентов старших возрастных групп, 2/3 (705) представлены сообщениями о НР у женщин, 363 (34 %) – у мужчин. Средний возраст составил $61,6 \pm 8,9$ года (у мужчин – $59,1 \pm 6,2$; у женщин – $64,1 \pm 8,98$ $p < 0,05$). Изложение данных о НР соответствовало форме их представления в 76 %. Наиболее частым дефектом заполнения была неполная информация о пациенте. В большинстве случаев (94,5 %) зафиксирован высокий показатель по оценочной шкале Наранжо (вероятные – 301; возможные – 388; сомнительные – 59; определенные – 320).

Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 940 извещениях (88,0 %). При этом не наблюдалось гендерных различий, за исключением более высокой частоты хронической obstructивной болезни легких у мужчин (7,2 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$) и сахарного диабета у женщин (14,0 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$).

Аллергический анамнез был отмечен в 175 (16,4 %) извещениях. Данные о непереносимости лекарств имели гендерное различие: чаще регистрировались у женщин – 113 (64,6 %); у мужчин этот фактор выявлялся в 35,4 % (62 случая). Разнородность спектра аллергопатологии была статистически значима ($p < 0,05$). У 116 (66,3 %) пациентов отмечена лекарственная аллергия на один препарат (в большинстве наблюдений – из группы антибактериальных или

антигипертензивных средств). При детализации «сопутствующих» факторов возникновения НР установлено, что длительность приема лекарств (продолжительные курсы терапии установлены у 34,9 % женщин и у 16,3 % мужчин) значимым признаком не являлась. НР, описанные в 897 сообщениях (84,0 %), были расценены как серьезные: госпитализация и ее продление, угроза жизни, клинически значимое событие. В 904 случаях (84,6 %) нежелательные эффекты были указаны в ИМП препарата, то есть были ожидаемы (но отражались на клиническом состоянии пациентов с необходимостью проведения корректирующих лечебных мероприятий) в 271 случае (25,4 %) они были неожиданными: повышение активности трансаминаз, фотосенсибилизация, нарушение сердечного ритма. Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий.

НР на средства для профилактики и лечения инфекций чаще всего были связаны с использованием β -лактамных антибиотиков (цефтриаксон – 34,7 %; амоксициллин – 14,3 %; амоксициллин/клавулановая кислота – 12,5 % сообщений в структуре сообщений о НР на данную группу ЛС). Основными «подозреваемыми» ЛС из группы сердечно-сосудистых препаратов (ССП) были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 38,2 %; β -блокаторы – 26,5 %; антагонисты рецепторов ангиотензина – 17,6 %; статины – 5,8 %. На эти два класса ЛС (антибактериальные и ССП) было оформлено 42,3 % всех извещений.

Отдельной оценке подвергались случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта на назначенный препарат. Было зарегистрировано 57 (5,4 %) таких извещений от медицинских специалистов. Данный вопрос возникал при использовании антигипертензивных средств, противоглаукомных, противопаркинсонических препаратов и лекарств, предназначенных для лечения бронхообструктивного синдрома. Активность специалистов при определении качества фармакотерапии этими группами ЛС объясняется и тем, что в арсенале способов оценки их эффективности есть методы количественного анализа (уровень артериального давления, показатели спирометрии), позволяющие производить интерпретацию результатов по четким критериям.

При анализе влияния таких препаратов, как регуляторы секреторно-моторной функции ЖКТ, психотропные, ноотропы, интерфероны, в ряде клинических ситуаций возникали проблемы с трактовкой информации, так как объективными критериям оценки клинической эффективности представителей этих фармакологических групп специалисты не располагают. Необходимость проведения квалифицированной дифференциальной диагностики в таких случаях подтверждается и соответствующими баллами оценки по критериям шкалы Наранжо (вероятные и сомнительные события) в извещениях о НР данных ЛС.

При рассмотрении вопроса качества заполнения карт-извещений на НР был выявлен ряд дефектов по разделу информации о пациенте. Так, если вычислять индекс массы тела по антропометрическим данным (рост, вес), приводимых в извещениях, то реальный показатель превышал указанный в 32,3 % наблюдений. И в сопутствующую патологию этот диагноз был внесен только в 1,1 % случаев. Не всегда регистрировались скорость клубочковой фильтрации, уровень печеночных трансаминаз, потому что о реальном состоянии функционирования органов метаболизма и экскреции ЛС судить было сложно.

У пациентов старшей возрастной группы четыре и более диагноза имелись у 72,0 %. Отмечались следующие фоновые заболевания (состояния): анемия, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Множественная патология в 2,5 раза чаще выявлялась у женщин, что отражает общую тенденцию их большей «чувствительности» к неблагоприятному действию лекарств.

При детализации сопутствующих факторов возникновения НР значимо выделены: наличие лекарственного анамнеза, многокомпонентность терапии, а также наличие сопутствующей патологии (табл.1). Предположение о том, что такое фоновое отягощение могло сказаться на трактовке причинного фактора, не исключалось верификацией события по критериям шкалы

Наранжо. Степень достоверности ПСС выставлялась как определенная, вероятная и возможная. Количество женщин старшей возрастной группы с наличием фоновых заболеваний, принимающих несколько лекарственных препаратов, превалировало. Продолжительность приема (длительные курсы использования лекарств отмечены у 34,9 % женщин и у 16,3 % мужчин) статистически значимой роли не имела. Сроки репортирования данных соблюдались в 93 %.

Таблица 1 – Характеристика больных с лекарственно-ассоциированными неблагоприятными реакциями

№	Признаки	Женщины (n=705) абс. число (%)	Мужчины (n=363) абс. число (%)
2.	Наличие фонового заболевания	669 (94,5)	287 (79,0)*
3.	Лекарственный анамнез	176 (25,0)	70 (19,3)*
4.	Длительный прием лекарств	246 (34,9)	59 (16,3)
5.	Многокомпонентная терапия	641 (91,1)	206 (56,7)*

* – различия статистически значимы между данными групп при $P \leq 0,05$

Обсуждение

Оценка прогностического влияния назначаемых ЛС – непростая задача. Полученные данные свидетельствуют о том, что специалистам при проведении фармакотерапии пациентам старших возрастных групп следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые регистрируется самый высокий процент НР. Наличие информации об аллергоанамнезе и полиморбидном статусе, многокомпонентной терапии также являются сигналами о возможном возникновении лекарственных осложнений. Но основные причины лекарственных осложнений связаны с фармакологическими характеристиками ЛС.

Заслуживают внимания как тяжелые, так и легкие НР. Легким осложнениям уделяется неоправданно мало внимания. Хотя известно, что, например, такие НР, как прибавка массы тела, изменения настроения могут приводить к ухудшению качества жизни и к прекращению приема ДС. Для любого ЛС существуют отношение «риск-польза», и его определение, по сути, является основной задачей при назначении лечения. Риск определяется частотой возникновения НР, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее НР, тем меньше частота её возникновения, которую можно признать допустимой. Риск рассматривается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании предполагаемой эффективности лечения и тяжести заболевания.

Выполнение таких правил, как учет не только терапевтического действия ЛС, но и его возможных побочных эффектов, особенно если они обусловлены структурой вещества или его фармакодинамикой; назначение оптимальных доз лекарств, соблюдение курсового количества и правил отмены определенных ЛС; при комбинированной фармакотерапии принимать во внимание возможное взаимодействие ЛС между собой и с пищей; при установленном взаимодействии – предусматривать интервалы между приемом взаимодействующих субстратов; запрет на использование одновременно лекарств со сходным механизмом действия, избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск нежелательных явлений; соблюдение индивидуального подхода к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста, патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний, сопровождающихся изменениями функционального состояния органов и систем; применение лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих побочные эффекты, по строгим показаниям снизит количество осложнений лекарственной терапии.

Выводы

Данные о НР при использовании ЛС у пациентов старших возрастных групп, приводимые в картах-извещениях, соответствуют форме их представления в 76 %. Наиболее частый дефект заполнения – неполная информация о пациенте. Сроки репортации данных соблюдаются в 93 %.

Заключение о том, что НР обусловлена лекарственным препаратом, а не другими факторами, соответствует высокому показателю по оценочной шкале Наранжо (94,5 %). По сообщениям специалистов, наиболее часто регистрируются у пациентов старших возрастных групп НР на антибактериальные и ССП. Случаи терапевтической неэффективности составляют 5,4 %.

Заключение

Проведенный анализ выявил, что для детальной оценки особенностей действия ЛС на пациентов старших возрастных групп необходимо предоставление максимального объема информации, что не всегда возможно в силу разобщенности оказания медицинской помощи по разному профилю заболеваний.

Знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ СС, может быть условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения. С другой стороны, использование метода СС не позволяет оценить истинную частоту событий, в том числе в связи с «недосообщением» информации. Причинами этого могут быть низкая мотивация врачей, нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений, недостаточные знания врачей и пациентов в области фармаконадзора, боязнь административных наказаний и сомнений в компетентности врача, который назначает тот или иной препарат. Осведомленность об опасности лекарственной токсичности предполагает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности применения ЛП, таких как обязательный контроль самочувствия пациентов, оценка взаимодействия лекарств, динамическое наблюдение за функциональным состоянием печени и почек.

Зачастую информация о НР не подлежала репортированию потому, что специалисты не имели уверенности в наличии связи между приемом ЛС и развитием осложнения. Во многом невозможность четкой идентификации осложнений лекарственной терапии объясняется трудностями дифференциации их от симптомов заболевания, по поводу которого назначаются лекарственные препараты, или из-за наличия клинических проявлений сопутствующей (фоновой) патологии. Сложно диагностировать лекарственные реакции, которые проявляются через длительное время после отмены ЛС, явившихся причиной осложнений. Кроме того, работа по профилактике и своевременному выявлению НР осложняется тем, что на сегодняшний день нет регулярного взаимного обмена информацией между различными подразделениями медицинской организации.

В ряде случаев нежелание специалистов или администрации медицинских организаций информировать о выявленных НР связано с опасением, что осложнения лекарственной терапии могут быть расценены как последствия врачебных ошибок, что может повлечь за собой юридическую ответственность врача, назначившего подозреваемое ЛС.

Еще одна причина, влияющая на безопасность лечения, о которой обычно не упоминают, – отсутствие в программах обучения и повышения квалификации медицинских специалистов должного количества часов для освоения знаний по фармаконадзору. Еще сложнее обстоит дело с эффективным взаимодействием участников процесса. Результативная работа фармаконадзора возможна при наличии работающих схем, конкретных механизмов, подразумевающих разграничения функциональных обязанностей с участием подготовленного специалиста и существование обратной связи между представителями данной системы.

Процесс выявления и предотвращения НР должен стать неотъемлемой частью работы всех медицинских сотрудников, кто причастен к применению лекарств. Информирование о порядке осуществления фармаконадзора, видах НР, правилах их выявления и сроках репортирования данных должно регулярно проводиться в каждой МО. Необходимы систематизация источников

поступления информации, разработка алгоритмов функционирования системы для эффективного взаимодействия и профилактики проявлений лекарственной токсичности.

Литература

1. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы // Лечебное дело. 2018. № 2. С.74 – 84.
2. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т.35. № 1. С.13 – 21.
3. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 72 – 77.
4. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.
5. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
6. Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А. и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т.9. № 1. С.34 – 42.
7. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» // Российский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 38 – 43.
8. Крупнова И.В., Старостина И.С. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращения лекарственных средств// Вестник Росздравнадзора. 2019. № 2. 40 – 49.
9. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях // Вестник Росздравнадзора. 2021. № 2. С.53 –57.
10. Махмутова Н.М., Жетерова С.К. Современные аспекты внедрения системы фармаконадзора // Авиценна. 2018. Т. С. 8–12.
11. Мурашко МА Росздравнадзор сегодня// Вестник Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 9 – 20.
12. Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. J Ethnopharmacol. 2019; 233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
13. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARanjo causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool for safety scientists. Drug Saf. 2018;11(41):1073-85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
14. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M. et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020;9(8):896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
15. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. Gastroenterology. 2019;156(8):2230–41.e11.<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
16. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. Curr Drug Metab. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
17. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

References

1. Alieva AA, Nikitin IG, Arkhipov AV. Concomitant therapy of acute drug-induced liver injury during chemotherapeutic treatment in patients with breast cancer. General Medicine. 2018;2:74–84. (in Russian)
2. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment – myth or reality? Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020;Vol. 35:1:13–21. (in Russian)

3. Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. Bulletin of Roszdravnadzor. 2019;2:72–77. (in Russian)
4. GOST R ISO 9001-2015 Quality management systems. Requirements.
5. GOST R ISO 9000-2015 Quality management systems. Basic provisions and vocabulary.
6. Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, et al. Actual issues of detection and monitoring of adverse reactions during the use of cephalosporin antibiotics. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2021;Vol.9,1:34–42. (in Russian)
7. Kazakov AS. Determination of the degree of reliability of the causal relationship “adverse reaction – drug interaction”. Russian Medical Journal. 2013;5:38–43. (in Russian)
8. Krupnova IV, Starostina IS. Current issues of prevention of violations in the field of circulation of medicines. Bulletin of Roszdravnadzor. 2019;2:40–49. (in Russian)
9. Kudryavtseva EM, Gorelov KV. Conducting pharmacovigilance in medical organizations. Bulletin of Roszdravnadzor. 2021;2:53–57. (in Russian)
10. Makhmutova NM, Zheterova SK. Modern aspects of the implementation of the pharmacovigilance system. Avicenna. 2018;8–12. (in Russian)
11. Murashko MA Roszdravnadzor today. Bulletin of Roszdravnadzor. 2019;2:9–20. (in Russian)
12. Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. J Ethnopharmacol. 2019; 233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
13. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARAnjo causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool for safety scientists. Drug Saf. 2018;11(41):1073–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
14. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020;9(8):896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
15. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. Gastroenterology. 2019;156(8):2230–41.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
16. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. Curr Drug Metab. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
17. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

Участие авторов: *Кочкина Е.О.* – концепция и дизайн исследования; сбор, анализ, систематизация данных, оформление статьи; *Коновалова А.А.* – сбор, систематизация данных, проработка данных литературы, написание текста, оформление статьи; *Верлан Н.В.* – сбор материала, написание текста, редактирование статьи; концепция исследования, редактирование статьи; *Бессонова Л.О.* – сбор, анализ, систематизация данных; *все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Разрешения локального этического комитета не требовалось, так как люди и животные не являлись объектами исследования.

Сведения об авторах

КОЧКИНА Елена Олеговна – к.м.н., ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. Тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: elena.kochkina@rambler.ru; SPIN-код: 3435-8761, ORCID 0000-0003-4955-5210

KOCHKINA Elena Olegovna – Cand. Sci. Medicine), Assistant Lecturer, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: Elena.Kochkina@rambler.ru; SPIN- code: 3435-8761, ORCID 0000-0003-4955-5210

КОНОВАЛОВА Анна Андреевна – исследователь кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, Иркутск, Юбилейный-100, тел. (3952) 465326; заведующий кардиологическим отделением с ПРИИТ ОГБУЗ КГБВ г. Иркутска, врач-кардиолог. Адрес: 664059, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 9а. Тел.: 8 (3952) 50-69-30; e-mail: anutkakonovalova1995@gmail.com SPIN-код: 7707-7350 ORCID 0009-0005-3922-0195

*KONOVALOVA Anna Andreevna** – Attached Researcher, Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia. Address: 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 465326; Head of the Cardiology Department, Administrative and Intensive Care Unit, Clinical Hospital for War Veterans, cardiologist. 664059, Irkutsk, Yubileiny microdistrict, 9a. Phone: +7 (3952) 50-69-30; e-mail: anutkakonovalova1995@gmail.com; SPIN-code:7707-7350 <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

ВЕРЛАН Надежда Вадимовна – проф., д.м.н., проф. кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, Иркутск, Юбилейный-100, тел. (3952) 465326; e-mail: nadverlan@mail.ru; SPIN-код: 3442-2287, ORCID 0000-0002-4603-0200

VERLAN Nadezhda Vadimovna – Dr. Sci. (Medicine), Professor, State Medical Academy of Continuing Education; 664049, Irkutsk, Jubileyny 100. Phone: +7(3952) 465326; e-mail: nadverlan@mail.ru; SPIN- code: 3442-2287, ORCID 0000-0002-4603-0200

БЕССОНОВА Любовь Орестовна – к.м.н., ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. Тел.: 8 (3952) 46-53-26; начальник медицинской части ОГБУЗ КГБВ г. Иркутска, врач-клинический фармаколог. Адрес: 664059, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 9а. Тел.: 8 (3952) 50-69-30; e-mail: l-bess@mail.ru; SPIN-код: 7103-2356, ORCID 0000-0002-1806-098X

BESSONOVA Lyubov Orestovna – Cand. Sci (Medicine), Assistant Lecturer, Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia. Address: 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 46-53-26; Head of the medical unit, State Medical Institution of Irkutsk, clinical pharmacologist. 664059, Irkutsk, Yubileiny 9a. Phone: +7 (3952) 50-69-30; e-mail: l-bess@mail.ru; SPIN- code: 7103-2356, ORCID 0000-0002-1806-098X