

Я. О. Бутко¹, Н. О. Меленченко², М. О. Хмелевський³

Ризики виникнення побічних реакцій при застосуванні цефалоспоринів у медичних закладах Харківської області

¹Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради
«Обласний центр медичної статистики, здорового способу життя
та інформаційно-аналітичної діяльності», м. Харків

³Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, м. Харків

Ключові слова: побічні реакції, цефалоспорини, безпека ліків, карта-повідомлення, Харківська область

Сучасні підходи щодо нагляду за безпекою ліків передбачають збір інформації про побічні реакції (ПР) ліків завдяки картам-повідомленням, що виникають при проведенні клінічних випробувань або в післяреєстраційному періоді [1, 2]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), смертність від ПР при застосуванні лікарських препаратів посідає четверте місце після серцево-судинних захворювань, травм, а також онкологічних захворювань [2].

У медичній практиці серед антибіотиків лідируючі позиції посідають цефалоспорини завдяки багатьом позитивним властивостям: широкому спектру та бактерицидному типу дії, низькій частоті виникнення резистентності; стійкості до дії багатьох бета-лактамаз, добрій переносимості та низькій частоті ПР, зручності дозування тощо [3, 4].

На жаль, ситуація з раціональним застосуванням антибіотиків в Україні залишається складною. У 2020 році відмічено шалений сплеск застосування антимікробних засобів на фоні епідемії коронавірусної хвороби

COVID-19, який носив неконтрольований характер і пацієнтам (у тому числі без відповідних підстав) призначали декілька антимікробних засобів чи навіть антибіотики резерву. Так, застосування антибіотиків, у тому числі цефалоспоринів, зросло в 3,5 разу порівняно з показником 2019 року [5, 6]. Відмічається позитивна тенденція щодо цефалоспоринів: поступове скорочення застосування застарілих цефалоспоринів I покоління (цефазоліну, цефадроксилу) та збільшення використання III покоління – препаратів з ширшим спектром дії щодо провідних збудників найпоширеніших бактеріальних інфекцій. Наразі лідируюче місце серед цефалоспоринів понад 50 % посідають препарати III покоління, переважно Цефтріаксон. Але поширеність застосування цефалоспоринів несе загрозу зростання резистентності до цих препаратів і ризику виникнення ПР [4].

На жаль, на етапі доклінічного та клінічного дослідження ліків неможливо виявити й переконливо довести наявність усіх потенційно можливих ПР. Тому, як вважають експерти ВООЗ, необхідно є система оптимального контролю за безпекою лікарських засобів у післяреєстраційному періоді [2]. Так, у Кореї проведено дослідження з

виявлення ПР цефалоспоринів, які не вказані в інструкції до медичного застосування. Було проаналізовано повідомлення про ПР на цефалоспорини в 2009–2018 роках з бази даних Корейської системи звітності про побічні явища (KAERS). Виявлено 114 ПР, що не зазначені в медичній інструкції, наприклад, на препарат Цефатризин – набряк рогівки або виразка рогівки, на Цефаклор – респіраторна депресія та ін. [7]. У Франції проаналізовано 511 ПР цефалоспоринів у 1987–2017 роках. ПР виникали в пацієнтів старшого віку (середній вік становив 67,1 років), переважно в чоловіків (52,5 %). Найбільше повідомлень було щодо препаратів Цефепім (33,1 %), Цефтріаксон (29,7 %), Цефтазидим (19,6 %), Цефотаксим (9,0 %) і Цефазолін (2,9 %), переважно за внутрішньовенного введення (87,3 %). Більшість ПР була з боку центральної нервової системи – 25 % повідомлень (n = 128): енцефалопатія (30,3 %), сплутаність свідомості (19,4 %), судоми (15,1 %), міоклонія (9,4 %), епілептичний статус (9,2 %), кома (6,3 %) і галюцинації (4,3 %) [8].

Отже, безпека ліків залишається актуальною проблемою в світі. Широке застосування в Україні антибіотиків групи цефалоспоринів потребує контролю за їхнім раціональним застосуванням і ризиками виникнення ПР при медичному використанні хворими в післяреєстраційному періоді.

Мета дослідження – провести аналіз ризиків виникнення ПР на цефалоспорини в Харківській області за 2020 рік.

Матеріали та методи. У роботі використано метод спонтанних повідомлень (пасивний фармаконагляд Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я Украї-

ни) [1] від медичних працівників установ охорони здоров'я Харківської області. Дані карт-повідомлень з медичних установ за 2020 рік отримано з бази про ПР Автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Об'єктами дослідження були карти-повідомлення про випадки ПР на цефалоспорини. Згідно з класифікацією АТС, дані препарати мають коди:

- J01 – Антибактеріальні засоби для системного застосування;
- J01D – Інші бета-лактамі антибіотики;
- J01DB – Цефалоспорини першого покоління;
- J01DC – Цефалоспорини другого покоління;
- J01DD – Цефалоспорини третього покоління;
- J01DE – Цефалоспорини четвертого покоління;
- J01DI – Цефалоспорини інші [9].

У 2020 році медичну допомогу в області надавали 175 медичних установ, які підпорядковані Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації та Харківській міській раді, у тому числі 38 установ обласного підпорядкування, 67 установ – у районах області та 70 установ – у м. Харкові.

Завдання дослідження – проаналізувати ПР на цефалоспорини за наступними показниками:

- визначити кількість випадків ПР на цефалоспорини згідно з карти-повідомленнями та розрахувати поширеність побічних реакцій (ППР) за формулою:

$$\text{ППР} = \frac{\text{Кількість випадків ПР}}{\text{Чисельність населення області}} \cdot 100\,000;$$

- дослідити гендерні та вікові показники пацієнтів, у яких виявлені ПР;

- виявити препарати, щодо яких зареєстровано більша кількість ПР;
- проаналізувати ПР цефалоспоринів за різними класифікаціями (тип, серйозні/несерйозні, передбачувані/непередбачувані, за впливом на різні органи та системи організму).

Результати та їх обговорення. За 2020 рік до бази АІСФ з Харківської області надійшла невелика кількість повідомлень – усього 971 картаповідомлення (табл. 1). Це пов'язано з тим, що в Україні з 13 березня по 22 червня 2020 року діяв жорсткий карантин, а до кінця 2020 року – адаптивний карантин, що передбачав закриття відділень у медичних закладах для планових хворих. Більшість закладів не приймали хворих, що впливало на діяльність усієї системи охорони здоров'я України [6].

При застосуванні антибіотиків зареєстровано 316 карт-повідомлень про ПР, у тому числі цефалоспоринів – 57 карт-повідомлень.

Далі проаналізовано відомості про вік і стать пацієнтів з карт-повідомлень, в яких зареєстровані випадки розвитку ПР при застосуванні цефалоспоринів. Результати дослідження наведено в таблиці 2.

Встановлено, що ПР за умов застосування цефалоспоринів спостерігали в усіх категоріях населення. У чоловіків зареєстровано 11 випадків ПР, більшість з яких (45,5 %) розвивались переважно в похилому віці від 60 до 74 років, у жінок – 26 випадків ПР, більшість з яких (61,5 %) виникали переважно в молодому віці від 18 до 44 років, у дітей – 20 випадків ПР, більшість з яких (40 %) мали місце переважно в дитячому віці до 1 року та 30 % – у шкільному віці

Таблиця 1

Кількість карт-повідомлень на цефалоспорини в Харківській області

Показники за 2020 рік	Кількість/ відсоток
Карти-повідомлення про побічні реакції на препарати	971 (100 %)
Карти-повідомлення про побічні реакції на антибіотики	316 (33 %)
Карти-повідомлення про побічні реакції на цефалоспорини	57 (6 %)
Населення Харківської області [10]	2 658 500
Поширеність побічних реакцій при застосуванні цефалоспоринів	2:100 000

Таблиця 2

Відомості про пацієнтів (стать і вік), в яких спостерігали побічні реакції при застосуванні цефалоспоринів

Стать	Вік			
	Вік дорослої людини			
	молодий 18–44	середній 45–59	похилий 60–74	старечий 75–90
Чоловіки	3	3	5	–
Жінки	16	3	5	2
	Вік дитини			
	дитячий 0–1	ранній 1–3	дошкільний 3–7	шкільний 7–17
Діти	8	2	5	6

від 7 до 17 років. Отримані дані можна пояснити статистичними даними рівня захворюваності в Україні – у жінок і дітей інфекційні захворювання трапляються в середньому в 1,3 разу частіше, ніж у чоловіків. Тому вони частіше приймають хіміотерапевтичні препарати, а це, у свою чергу, підвищує ризик виникнення ПР.

Наступним завданням було проаналізувати ПР на цефалоспорины та надати їхню характеристику за різними класифікаціями ПР. Зареєстровані ПР на цефалоспорины в Харківському регіоні наведено в таблиці 3.

Аналіз даних таблиці 3 показав, що загалом в 2020 році повідомлено про 83 ПР на цефалоспорины: на цефалоспорины I та IV поколінь – по 7 ПР, на цефалоспорины II покоління – 1 ПР та III покоління – 69 ПР, а також 1 повідомлення про відсутність ефекту на препарат Цефуросим.

ПР на цефалоспорины виявлялися переважно у вигляді місцевих реакцій – 50 випадків (60,2 %), меншою мірою у вигляді системних реакцій – 33 випадки (39,8 %). Пацієнти скар-

жились на появу висипів – 34 випадки (41 %), першіння в горлі – 10 випадків (12 %), свербезу та гіперемії – по 8 випадків (9,6 %) і кропив'янки – 6 випадків (7,2 %). Поодинокі скарги на появу нудоти – 4 випадки (4,8 %), сухості в роті – 3 випадки (3,6 %), набряку Квінке, слъзотечі, набряку кінцівок – по 2 випадки (2,4 %), діареї, гіпотензії, диспное, оніміння кінцівок – по 1 випадку (1,2 %) (табл. 4).

Найбільшу кількість ПР зафіксовано на препарат Цефтріаксон – 53 ПР, у тому числі 23 ПР у вигляді висипу, 7 ПР – першіння в горлі, по 5 ПР – свербезу та кропив'янки, 4 ПР – нудоти, 3 ПР – гіперемії, по 2 ПР – набряку Квінке та сухості в роті, по 1 ПР – діареї та набряку. На препарат Цефотаксим надійшло 11 ПР, у тому числі 6 ПР у вигляді висипу та по 1 ПР – свербезу, гіпотензії, диспное, гіперемії та оніміння кінцівок. На препарати Цефепім та Цефазолін виникло по 7 ПР, у тому числі по 2 ПР у вигляді гіперемії та по 1 ПР – слъзотечі, свербезу, першіння в горлі. Також щодо Цефепіму зареєстровано по 1 ПР у вигляді

Таблиця 3

Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції на цефалоспорины за препаратами та кількістю побічних реакцій

Препарат INN / покоління	Кількість		Кількість побічних реакцій		Відсутність ефекту
	карт-повідомлень	побічних реакцій	місцевих	системних	
Цефазолін / I	3	7	4	3	–
Цефуросим / II	1	–	–	–	1
Цефотаксим / III	7	11	8	3	–
Цефтріаксон / III	38	53	31	22	–
Цефікс / III	1	1	1	–	–
Цефосульбін / III	1	3	2	1	–
Цефодокс / III	1	1	1	–	–
Цефепім / IV	5	7	3	4	–
Усього	57	83	50 (60,2 %)	33 (39,8 %)	1

Зарєєтровані побічні реакції на цефалоспориини в Харківській області

Препарат INN	Кількість побічних реакцій з боку													
	шкіри			дихальної системи		серцево-судинної системи	опорно-рухового апарату		шлунково-кишкового тракту			органів чуття	алергчних реакцій	
	висипи	свербіж	гіперемія	першіння в горлі	диспное	гіпотензія	оніміння кінцівок	набряк кінцівок	нудота	сухість у роті	діарея	слюзотеча	кропив'янка	набряк Квінке
Цефазолін	1	1	2	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
Цефотаксим	6	1	1	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Цефтріаксон	23	5	3	7	-	-	-	1	4	2	1	-	5	2
Цефікс	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефосульбін	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефодокс	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефепім	-	1	2	1	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-
Усього	34	8	8	10	1	1	1	2	4	3	1	2	6	2

кропивниці та набряку, а Цефазоліну – висипів і сухості в роті. Надійшла інформація про 3 ПР на препарат Цефосульбін, у тому числі 2 ПР у вигляді висипу та 1 ПР – першіння в горлі та по 1 ПР у вигляді висипу на шкірі на Цефікс і Цефодокс.

Отже, аналіз ПР на цефалоспоринони показав, що зареєстровано 83 ПР. Вони були з боку дихальної системи (першіння в горлі, диспное) – 13,1 %, органів чуття (сльозотеча) – 2,4 %, серцево-судинної системи (гіпотензія) – 1,2 %, шлунково-кишкового тракту (сухість у роті, нудота, діарея) – 9,5 %, опорно-рухового апарату (оніміння та набряк кінцівок) – 3,6 %, шкірних (висипи, свербіж, гіперемія) – 59,5 % й алергічних реакцій (кропив'янка, набряк Квінке) – 9,5 % від загальної кількості.

Зазначені ПР відносять до типу А (часті ПР), крім алергічних реакцій, що належать до типу В. ПР, що виникли при застосуванні цефалоспоринонів, не призвели до інвалідності або летальних наслідків, тому їх можна класифікувати як несерйозні. Усі виявлені ПР внесені до інструкції з медичного застосування препарату, тому вони є передбачуваними реакціями. Інформація про найбільшу кількість ПР, як уже зазначалося вище, надійшла на препарат Цефтріаксон – 53 ПР. Друге місце посідає Цефотаксим з 11 ПР (6 ПР у вигляді висипу та по 1 ПР – свербіжу, гіпотензії, диспное, гіперемії та оніміння кінцівок). На препарат II покоління Цефуросксим («Сандоз», Словенія) надійшло повідомлення про відсутність ефекту. Для антибіотика відсутність ефекту найчастіше може бути пов'язана з виникненням резистентності інфекційного збудника до препарату.

Щодо лідерства Цефтріаксону за кількістю повідомлень про ПР не можна виключити те, що воно від-

дзеркалює практику досить частого призначення саме цього препарату групи цефалоспоринонів.

Висновки

1. У 2020 році з медичних закладів Харківської області надійшла 971 карта-повідомлення про ПР, з них 316 повідомлень при застосуванні антибіотиків, у тому числі 57 повідомлень при застосуванні цефалоспоринонів. Поширеність виникнення ПР на цефалоспоринони склала 2 випадки на 100 000 населення, що за частотою є рідкими за виникненням ПР.
2. Аналіз за віком і статтю пацієнтів показав, що ПР на цефалоспоринони розвивались переважно в жінок молодого віку (28 % випадків) і дітей до 1 року (14 % випадків від загальної кількості).
3. Найбільшу кількість ПР за даними карт-повідомлень зафіксовано на препарати III покоління: Цефтріаксон (53 ПР) і Цефотаксим (11 ПР). На препарат II покоління Цефуросксим («Сандоз», Словенія) надійшло повідомлення про відсутність ефекту, що може бути спричинено виникненням резистентності збудника до препарату.
4. Аналіз ПР показав, що зареєстровано 83 ПР на цефалоспоринони, з них переважали місцеві реакції у вигляді висипів на шкірі, свербіжу та гіперемії – 59,5 %. Більшість зареєстрованих ПР належать до типу А, вони є несерйозними та передбачуваними реакціями.
5. Отже, аналіз випадків ПР на антибіотики дозволяє оцінити ризики їхнього виникнення та серйозність ускладнень антибіотикотерапії. Регулярне проведення таких досліджень дозволяє своєчасно інформувати працівників медичних закладів охорони здоров'я про безпеку ліків при медичному застосуванні.

1. Моніторинг карт-повідомлень про випадки виникнення побічних реакцій на лікарські засоби у Харківському регіоні за період 2016–2020 рр. Н. О. Меленченко, М. О. Хмелевський, Я. О. Бутко та ін. *Світ здоров'я*. 2021. № 11. С. 4–6.
2. Моніторинг побічних реакцій лікарських засобів – важливе завдання фармаконадзора. Аналіз роботи Запорізького регіонального відділення ДЕЦ МОЗ України. О. В. Крайдашенко, І. Ф. Белевичев, Р. В. Стець та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1 (23). С. 92–96.
3. Мостовой Ю. М., Демчук А. В. Пеніциліни та цефалоспорины як лідери у споживанні антибіотиків. *Здоров'я України*. 2012. № 9. С. 22–23.
4. Застосування цефалоспоринів III–IV покоління у сучасних умовах та засади раціональної антибіотикотерапії: особливості та труднощі у виборі відповідного препарату. В. В. Ващук, Т. В. Хомченко, О. М. Морозович, Г. І. Герич. *Хірургія, Ортопедія, Травматологія*. 2016. № 2 (24). С. 14–16. URL: <https://health-ua.com/article/6702-zastosuvannya-tsefalosporiniv-IIIIV-pokolnnya-usuchasnih-umovah-tazasadi-rat>.
5. Міністерство охорони здоров'я. Лікування й профілактика ГПЗ: рекомендації лікарям 2018. URL: <https://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/likuvannya-j-profilaktika-respiratornih-virusnih-infekcij---rekomendacii-likarjam>.
6. Результати здійснення фармаконадзора за безпекою лікарських засобів в Україні за 2020 рік. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/rezultaty-zdiysnennya-farmakonaglyadu-za-bezpekoju-likarskyh-zasobivv-ukrayini-za2020>.
7. Signal detection of adverse drug reactions of cephalosporins using data from a National Pharmacovigilance Database. J. Y. Choi, J. H. Choi, M. G. Kim, S. J. Rhie. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. V. 14 (5). P. 425.
8. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: a national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. C. Lacroix, F. Kheloufi, F. Montastruc et al. *J. Neurol. Sci.* 2019. V. 398. P. 196–201.
9. Компендіум: лікарські препарати. 2022. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/j04am/>.
10. Населення України з 2003 по 2022. Харківська область. Мінфін України. 2022. URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/people/harkovskaya>.

Я. О. Бутко, Н. О. Меленченко, М. О. Хмелевський
Ризики виникнення побічних реакцій при застосуванні цефалоспоринів у медичних закладах Харківської області

Мета дослідження – провести аналіз ризиків виникнення побічних реакцій (ПР) на цефалоспорины в Харківській області за 2020 рік.

Проаналізовано базу даних зареєстрованих випадків ПР при застосуванні препаратів у Харківській області за 2020 рік. Одержано 971 повідомлення, у тому числі 316 повідомлень про ПР антибіотиків, з них 57 повідомлень про ПР стосувалися цефалоспоринів. Поширеність виникнення ПР на цефалоспорины склала 2 випадки на 100 000 населення, що за критерієм частоти є рідкими. ПР розвивались переважно в жінок молодого віку (28 % випадків) і дітей до 1 року (14 % випадків). Серед цефалоспоринів найбільша кількість (84,7 % випадків) повідомлень про ПР надійшла на препарати III покоління, з них 66,7 % випадків – на препарат Цефтріаксон. Препарату Цефотаксим стосувалося 14,6 % випадків ПР. Це може бути наслідком частішого призначення цефалоспоринів III покоління у медичній практиці. Зареєстровано 83 ПР на цефалоспорины, які виявлялися переважно у вигляді місцевих реакцій – 50 випадків (60,2 %), меншою мірою у вигляді системних реакцій – 33 випадки (39,8 %). Найбільша кількість ПР була у вигляді шкірних реакцій (висипи, свербіж, гіперемія) – 59,5 %, алергічних реакцій (кропив'янка, набряк Квінке) і негативного впливу на шлунково-кишковий тракт (сухість у роті, нудота, діарея) – по 9,5 %. Поодинокі скарги на сльозотечу, набряк кінцівок – по 2,4 %, гіпотензію, диспное, оніміння кінцівок – по 1,2 %. Більшість отриманих ПР відносять до типу А, крім алергічних реакцій – тип В, вони є несерйозними та передбачуваними реакціями.

Проведення регулярних досліджень з оцінки ризиків і серйозності виникнення ПР на антибіотики необхідне для контролювання безпеки антибіотикотерапії та розробки методів запобігання її ускладнень.

Ключові слова: побічні реакції, цефалоспорины, безпека ліків, карта-повідомлення, Харківська область

Y. O. Butko, N. O. Melenchenko, M. O. Khmelevsky
Risks of adverse reactions on cephalosporins use in medical institutions of the Kharkiv region

The aim of the study is to analyze the risks of adverse reactions (ARs) to cephalosporins in the Kharkiv region in 2020. The database of registered cases of ARs during the use of drugs in the Kharkiv region for a year was analyzed. A total of 971 reports were received, of which 316 were reports related with ARs to

antibiotics and 57 reports about ARs to cephalosporins. The prevalence of ARs to cephalosporins was 2 cases per 100,000 population, which is rare in terms of frequency. ARs developed mainly in young women (28 % of cases) and children under 1 year (14 % of cases). Among the cephalosporins, the largest number (84.7 % of cases) of ARs was reported to the drugs of the III generation, of which 66.7 % were attributed to Ceftriaxone, 14.6 % of cases – to Cefotaxime. This may be related with the most frequent appointment of III generation cephalosporins in medical practice. 83 adverse reactions to cephalosporins were registered, which were manifested mainly in the form of local reactions – 50 cases (60.2 %), to a lesser extent in the form of systemic reactions – 33 cases (39.8 %). The largest number of adverse reactions was in the form of skin reactions (rash, itching, hyperemia) – 59.5 %, allergic reactions (urticaria, Quincke's edema) and negative effects on the gastrointestinal tract (dry mouth, nausea, diarrhea) – by 9.5 %. Isolated complaints on lacrimation, edema of the limbs were by 2.4 % each, hypotension, dyspnea, numbness of the limbs – by 1.2 % each. Most of the received ARs belong to type A, except for allergic reactions – type B, these reactions were non-serious and predictable.

Regular studies on the assessment of risks and seriousness of the occurrence of ARs on antibiotics use are necessary to control the safety of antibiotic therapy and to develop methods for preventing their complications.

Key words: adverse reactions, cephalosporins, drug safety, message card, Kharkiv region

Надійшла: 25 листопада 2022 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2022 р.

Контактна особа: Бутко Ярослава Олександрівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, буд. 53, вул. Пушкінська м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 66 299 30 05.
Електронна пошта: yaroslavabutko79@gmail.com