

## Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии

1 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, 2 — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Астрахань

Kirilochev O.O., Umerova A.R.

### Triggers of adverse drug events as a tool to augment the safety of pharmacotherapy in psychiatry

#### Резюме

Обоснование: вопросы безопасности фармакотерапии в психиатрическом стационаре требуют дополнительных мероприятий по выявлению и профилактике неблагоприятных лекарственных явлений. Существующих методов по обнаружению нежелательных побочных реакций, к которым прежде всего следует отнести метод «спонтанных сообщений», не всегда достаточно. В связи с этим в статье проведена оценка другого инструмента по выявлению нежелательных событий – методики глобальных триггеров. Цель исследования: ретроспективный анализ медицинской документации пациентов психиатрического стационара на предмет выявления триггеров неблагоприятных лекарственных явлений. Методы: в исследование были включены 500 пациентов психиатрического профиля. Поиск триггеров неблагоприятных явлений осуществлялся с помощью специализированного инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Результаты: более половины обследуемых пациентов имели хотя бы один триггер неблагоприятного лекарственного явления. Наиболее часто встречающимися триггерами были «Антимускариновые препараты» (32,8%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» (26,2%), «Внезапная отмена лекарственного препарата» (2,6%). Неблагоприятное явление зафиксировано у 10% пациентов, нежелательная побочная реакция у 4,2%. Глобальное положительное предиктивное значение составило 14,4%. Заключение: внедрение методики триггеров неблагоприятных лекарственных явлений должно повысить безопасность лекарственной терапии пациентов психиатрического стационара.

**Ключевые слова:** неблагоприятные явления, нежелательные побочные реакции, метод глобальных триггеров

#### Summary

Background: safety issues associated with pharmacotherapy in a psychiatric hospital setting necessitate additional measures to identify and prevent adverse drug events. The methods currently used to detect adverse drug reactions, first of all spontaneous reporting, are not always sufficient. Therefore, the paper deals with assessment of a different adverse events detection tool based on global triggers. Aims: a retrospective analysis of the medical records of psychiatric inpatients was conducted to detect the triggers of adverse drug events. Materials and methods: the study enrolled 500 psychiatric patients. Triggers of adverse events were detected with the help of a specialized instrument, the “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Results: more than half the patients were found to have at least one adverse drug event trigger. The most common triggers were “Antimuscarinic drugs” (32.8%), “Drug combinations not normally recommended” (26.2%), and “Abrupt cessation of medication” (2.6%). An adverse event was observed in 10% of the subjects, and an adverse drug reaction in 4.2%. The global positive predictive value was 14.4%. Conclusion: adoption of the adverse drug event triggers method should boost the safety of drug therapy in psychiatric inpatients.

**Keywords:** adverse drug events, adverse drug reactions, healthcare global trigger tool

## Введение

Безопасность фармакотерапии пациентов психиатрического стационара – важнейшая задача при оказании квалифицированной медицинской помощи. Лекарственно-обусловленные проблемы, возникающие на фоне лечения, нередко связаны со спецификой применения психотропных лекарственных препаратов. Так значительное количество данных средств имеет узкий терапевтический диапазон. Некоторые urgentные клинические ситуации в психиатрии требуют высокодозового режима для скорейшего достижения фармакологического эффекта. Антипсихотическая полипрагмазия является нередким явлением, а поддерживающая холиноблолирующая и бензодиазепиновая фармакотерапии не всегда обоснованы. Все перечисленные явления можно считать значимыми факторами развития неблагоприятных побочных эффектов, что, в свою очередь, всегда сопряжено с риском для здоровья госпитализированных пациентов и дополнительными финансовыми затратами.

Однако, при выявлении подобного события не всегда удаётся установить причинно-следственную связь между его возникновением и приёмом лекарственного препарата. Такое событие называется неблагоприятным явлением и лишь по времени совпадает с приёмом лекарственного препарата. Если же установлена причинно-следственная связь, неблагоприятное событие становится неблагоприятной лекарственной реакцией. Такую связь можно установить с помощью специальных алгоритмов, классическим примером которых является алгоритм Наранжо [1].

Выявление нежелательных побочных реакций является ведущей задачей фармаконадзора во всём мире. Данные мероприятия необходимы для повышения безопасности лекарственной терапии. Основным методом по выявлению неблагоприятных лекарственных реакций является метод «спонтанных сообщений», однако его существенным недостатком считается низкая выявляемость ввиду «добровольного» характера извещения.

Данную проблему может решить методика глобальных триггеров неблагоприятных событий. Концепция указанной методики сформулирована Институтом Совершенствования Здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement) и отражена в документе «IHI global trigger tool for measuring adverse events (Second Edition)» [2]. Принцип метода глобальных триггеров заключается в ретроспективном анализе медицинской документации пациентов на предмет осложнений фармакотерапии и выявления неблагоприятных событий, связанных с лечением. Выявление нежелательных явлений на фоне лекарственной терапии осуществляется с помощью инструмента по обнаружению именно «лекарственных» триггеров – “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events”, который, однако, изначально не был рекомендован для использования в условиях психиатрического стационара. Тем не менее, вскоре была разработана его адаптация для пациентов психиатрического профиля. Данный инструмент получил название “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” и включил

в себя 30 триггеров нежелательных лекарственных событий для психиатрического стационара.

Следует подчеркнуть тот факт, что описанная методика нацелена на поиск в медицинской документации определённых специфических признаков вероятного неблагоприятного явления (события), которое могло и не произойти. Также следует понимать, что не каждое обнаруженное неблагоприятное явление является нежелательной побочной реакцией, то есть не всегда удаётся установить вышеуказанную причинно-следственную связь. Тем не менее, подавляющее число исследователей едины во мнении, что методика триггеров неблагоприятных явлений позволяет выявить до десяти раз больше нежелательных побочных реакций при применении лекарственных средств, чем при использовании традиционного метода «спонтанных сообщений» [3,4].

**Цель исследования:** ретроспективный анализ медицинской документации пациентов психиатрического стационара на предмет выявления триггеров неблагоприятных лекарственных явлений.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Был проведён ретроспективный анализ 500 медицинских карт пациентов психиатрического стационара. Вследствие повышенного риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов пожилого возраста, исследуемая группа была разделена на пациентов младше 65 лет (250 человек) и пациентов старше 65 лет (250 человек). Средний возраст включённых в исследование пациентов – 62,23±16,11 года. Гендерное соотношение – 178 (35,60%) мужчин и 322 (64,40%) женщины.

Основным методом проведённого исследования явился инструмент по выявлению триггеров неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии, разработанный Институтом Совершенствования Здравоохранения США “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Методология подразумевает ретроспективный анализ медицинской документации с помощью специальной инструкции для выявления неблагоприятных событий, связанных с назначенной лекарственной терапией. Инструмент состоит из 30 триггеров, адаптированных для психиатрического стационара, каждый из которых указывает на возможное неблагоприятное событие и требует дальнейшего поиска в медицинской записи информации, его подтверждающей. Перечень триггеров для выявления неблагоприятных лекарственных явлений в условиях психиатрического стационара представлен в таблице 1.

### Критерии соответствия

Критерии включения: оказание стационарной психиатрической помощи в общепсихиатрическом и соматогериатрическом отделениях, наличие в листе назначения лекарственного препарата из группы психолептики или психоаналептики (коды Анатомо-терапевтическо-химической классификации N05 и N06).

### Условия проведения

Исследования было проведено на базе Государ-

Таблица 1. Триггеры для выявления неблагоприятных лекарственных явлений в условиях психиатрического стационара

Триггер и его шифр	Описание триггера
T1 Антигистаминные препараты (например, хлорфенирамин, прометазин, дифенгидрамин)	Антигистаминные препараты часто используются при аллергических реакциях на лекарственные средства, но также могут быть назначены в качестве снотворного, в качестве предоперационного лекарственного средства, или при сезонной аллергии. Если применялся антигистаминный препарат, просмотрите медицинскую документацию, чтобы определить, был ли он назначен на предмет симптомов аллергической реакции на лекарственное средство, вводимый либо во время госпитализации, либо до поступления.
T2 Витамин К (менадиона натрия бисульфит в РФ)	Определите, использовался ли витамин К в качестве ответа на удлиненное протромбиновое время или повышенное международное нормализованное отношение (МНО). Если какое-либо лабораторное значение является высоким, проверьте запись на наличие признаков кровотечения. Посмотрите лабораторные анализы на предмет снижения гематокрита или положительный анализ кала на скрытую кровь. Проверьте дневники на предмет наличия чрезмерных геморрагий или желудочно-кишечного кровотечения. Менее вероятно, что мог произойти геморрагический инсульт или другое внутреннее кровотечение. Если какой-либо из них найден, вероятно, произошло неблагоприятное явление. Сообщалось о нарушениях гемостаза при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).
T3 Флумазенил	Этот препарат действует как антагонист бензодиазепиновых препаратов. Определите, почему препарат использовался. Если после введения бензодиазепина произошла гипотензия или отмечена длительная седация, возможно, произошло неблагоприятное явление.
T4 Противорвотные средства (например, ондансетрон, прохлорперазин, метоклопрамид)	Тошнота и рвота могут быть результатом лекарственной токсичности или передозировки, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Лекарственные средства, такие как препараты лития и теофиллина, часто вызывают тошноту и рвоту, когда уровень в сыворотке крови становится высоким. СИОЗС могут вызвать тошноту и рвоту, и эти симптомы также могут быть частью синдрома отмены антидепрессанта. Препараты для лечения деменции обычно вызывают тошноту и иногда рвоту. Противорвотные средства также обычно вводят пациентам после анестезии или пациентам, получающим химиотерапию. Профессиональное суждение должно использоваться в этих ситуациях, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T5 Налоксон	Это мощный наркотический антагонист. Если он был использован, произошла передозировка наркотических средств. Если использовался налоксон и состояние пациента изменилось, вероятно, произошло чрезмерное введение наркотического средства, которое является неблагоприятным явлением.
T6 Антидиарейные	Ищите антибиотик-ассоциированные инфекции <i>Clostridium difficile</i> . Если у пациента, получавшего несколько антибиотиков, возникла значительная диарея, вполне вероятно, что произошло неблагоприятное явление.
T7 Полистиролсульфонат натрия (ПСН)	Используется при лечении гиперкальцемии и помогает в удалении избытка калия из организма. Ищите причину гиперкальцемии и уточните, принимал ли пациент калий. Назначение ПСН может быть ответом на передозировку калия, которая будет считаться неблагоприятным явлением. Лекарственные препараты, которые могут вызвать гиперкальцемию, включают калийсберегающие диуретики, НПВП и ингибиторы АПФ.
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2.77 ммоль/л)	Низкий уровень глюкозы в сыворотке (<50 мг/дл) не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление. Ищите симптомы и информацию о введении глюкозы (перорально или в/в). Не у всех пациентов будут симптомы. Кроме того, обратите внимание на признаки или симптомы в дневниках, касающиеся вялости, слабости и т.д., чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T9 Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i>	Если пациент принимает несколько антибиотиков – это вероятное осложнение и признак неблагоприятного явления.
T10 АЧТВ более 100 с	Пациенты, получающие гепарин, нередкое явление. Как и в случае с витамином К, ищите признаки кровотечения, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное событие. Используйте профессиональное суждение для пациентов с высоким АЧТВ, получающих гепарин во время хирургического вмешательства.
T11 МНО более 6	Опять же, нередки случаи, когда пациенты принимают варфарин. Ищите признаки кровотечения, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T12 Уровень лейкоцитов менее $3000 \times 10^6$ /мкл	В некоторых случаях это может произойти в ответ на прием лекарственного препарата. Мониторингите число лейкоцитов на протяжении всего приема лекарственного средства. Если лейкопения связана с такими лекарственными средствами, как антипсихотики (особенно клоzapин) или индометацином, снижение числа лейкоцитов должно быть очевидным. Не включайте пациентов, которые в настоящее время получают химиотерапию. Если падение уровня

	лейкоцитов происходит в отсутствие приема лекарств, которые могут вызвать это, неблагоприятного явления не произошло.
T13 Количество тромбоцитов <50000	Некоторые лекарства, включая антипсихотические средства (особенно клоzapин), могут привести к снижению количества тромбоцитов, что повышает риск кровотечения у пациентов. Ищите побочные эффекты, связанные с кровотечением, такие как инсульты, гематомы и кровоизлияния, требующие переливания крови. Ищите информацию о том, почему количество тромбоцитов уменьшилось, чтобы увидеть, произошло ли это в результате приема лекарств (неблагоприятное явление).
T14 Уровень дигоксина в плазме более 2 нг/мл	Дигоксин оказывает положительное фармакологическое действие в терапевтическом диапазоне в зависимости от пациента и состояния. Когда уровень превышает этот диапазон, у пациентов могут появиться симптомы интоксикации. Токсичность часто проявляется в виде аритмии или брадикардии, но может также включать тошноту, рвоту, анорексию и изменения зрения даже без симптомов со стороны сердца. Если уровень превышает терапевтический диапазон, ищите доказательства того, что у пациента были осложнения, связанные с этим лекарством, или требовались другие вмешательства в качестве признаков того, что неблагоприятное явление, возможно, произошло.
T15 Рост креатинина в крови (в 2 раза по сравнению с исходным)	Некоторые лекарства, особенно литий, аминогликозиды, диуретики и некоторые антигипертензивные препараты, могут вызывать нефротоксичность, которая проявляется ростом уровня креатинина в сыворотке крови. Посмотрите на несколько последовательных результатов анализов, чтобы увидеть, выросли ли уровни. Если это произошло, проверьте, получил ли пациент лекарства, которые, как известно, нефротоксичны. Если для устранения проблем с почками необходимы вмешательства, возможно, имело место неблагоприятное явление.
T16 Чрезмерная седация, падения	Посмотрите в записях врача, сестринских или междисциплинарных заметках доказательства чрезмерной седации или падений. Если найдено, ищите связь между данным случаем и введением седативного средства (снотворные, анксиолитики, антипсихотики, седативные антидепрессанты, антигистаминные препараты и т.д.), анальгетика или миорелаксанта. Если в результате применения седативного, болеутоляющего или мышечного релаксанта произошел чрезмерный седативный эффект или падения, произошло неблагоприятное явление. Включите падения, связанные с нежелательным событием и в результате приема. Не включайте преднамеренную передозировку пациентом, приводящую к седации.
T17 Сыпь	Существует большое количество причин, приводящих к сыпи. Чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление, найдите доказательства того, что сыпь связана с приемом лекарственного средства.
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	В листах назначений, при обнаружении отмены препарата, ищите причину. Часто такое резкое прекращение указывает на то, что произошло неблагоприятное явление (например, прекращение приема пенициллина после аллергической реакции или прекращение приема антипсихотического средства вследствие развития злокачественного нейролептического синдрома).
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	Может указывать на то, что произошло неблагоприятное явление, но требуется профессиональное суждение.
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	Данный триггер включает в себя перевод как внутри отделения (например, для специального наблюдения), так и в другое отделение (например, отделение неотложной психиатрической помощи или медицинско-хирургическое отделение). Перевод пациента на более высокий уровень медицинской помощи является лишь триггером, подсказкой о том, что неблагоприятное явление могло произойти. Более высокий уровень медицинской помощи показан, когда клиническое состояние пациента (психическое или физическое) ухудшается, и это может произойти по многим причинам. Однако в некоторых случаях неблагоприятное явление может быть причиной изменения состояния. При рассмотрении этого триггера найдите причины перевода и изменения состояния; если последнее связано с какими-либо лекарствами, это может указывать на то, что произошло неблагоприятное событие. Например, перевод после лечения остановки дыхания не является неблагоприятным явлением, если остановка дыхания была осложнением острого приступа астмы, но был бы неблагоприятным явлением, если бы остановка дыхания была вызвана введением внутривенного диазепама. Если после начала применения бензодиазепинов пациент становится агрессивным, это может быть неблагоприятным событием, поскольку бензодиазепины могут вызывать парадоксальное усиление враждебности и агрессии. Быстрое ухудшение психического состояния после снижения дозы или прекращения приема лекарств является неблагоприятным событием, так же, как и синдром отмены.
T21 Неожиданная смерть	Очевидно, что потребуются профессиональное суждение, но следует рассмотреть возможность возникновения неблагоприятного явления, особенно если пациент принимает антипсихотические препараты.

<p>T22 Уровень лития в плазме более 1,0 ммоль/л</p>	<p>Если лития имеют узкое терапевтическое/токсическое соотношение, и дозы подбираются так, чтобы достичь концентрации лития в сыворотке от 0,4 до 1,0 ммоль/л (нижний предел диапазона для поддерживающей терапии и пациентов пожилого возраста) в образцах, взятых через 12 часов после предыдущей дозы. Общие побочные эффекты включают мелкий тремор рук, повышенную жажду и частое мочеиспускание. Когда уровень превышает терапевтический диапазон, могут возникнуть симптомы интоксикации: тремор, атаксия, невнятная речь, нистагм, почечная недостаточность и судороги. Если уровень превышает терапевтический диапазон, ищите доказательства того, что у пациента были осложнения, связанные с этим лекарственным препаратом, или требовались другие вмешательства в качестве признаков того, что неблагоприятное явление, возможно, произошло.</p>
<p>T23 Натрия хлорид в таблетках</p>	<p>Используется при лечении клинически значимой гипонатриемии. Ищите причину гипонатриемии (может быть или не быть связанной с лекарственными средствами) и, в частности, проверьте, если пациент принимает антидепрессанты. Гипонатриемия (обычно у пожилых людей и, возможно, в результате секреции антидиуретического гормона) была связана со всеми типами антидепрессантов, особенно с СИОЗС.</p>
<p>T24 Уровень натрия в плазме менее 135 ммоль/л</p>	<p>Не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление. Если пациент принимает антидепрессанты, ищите доказательства вреда (сонливость, спутанность сознания, судороги), которые указывали бы на то, что произошло неблагоприятное явление.</p>
<p>T25 Слабительные</p>	<p>Существует много причин для запоров, требующих назначения слабительных средств. Чтобы определить, возможно ли возникновение неблагоприятного явления, поищите доказательства того, что назначение слабительных средств связано с приемом лекарств (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (особенно клозапин), антимикуриновые препараты). Профессиональное суждение будет необходимо.</p>
<p>T26 Антимускариновые препараты</p>	<p>Предназначен для облегчения симптомов паркинсонизма, вызванных антипсихотическими препаратами, но нет объективных причин назначать эти препараты регулярно при отсутствии побочных эффектов паркинсонизма. Поздняя дискинезия не улучшается антимикуриновыми препаратами и может ухудшиться, что можно считать неблагоприятным явлением. Антимускариновые препараты могут назначаться парентерально в качестве неотложной терапии при острых вызванных лекарственными средствами дистонических реакциях, которые могут быть тяжелыми.</p>
<p>T27 Тетрабензидин</p>	<p>Назначение этого препарата не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление, так как он используется для лечения двигательных расстройств, таких как хорea Гентингтона и других неврологических состояний. Ищите доказательства того, что у пациента имеется поздняя дискинезия, которая указывает на вред от антипсихотических лекарств и является неблагоприятным событием.</p>
<p>T28 Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи</p>	<p>Существует много причин задержки мочи, но, если это произошло после начала/увеличения дозы антимикуринового препарата или препарата с антимикуриновыми побочными эффектами (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты), возникло неблагоприятное явление.</p>
<p>T29 Значимое увеличение веса</p>	<p>Ищите записи в медицинской документации, которые указывают на то, что были назначены лекарственные средства, вызвавшие значительное увеличение веса (например, некоторые антипсихотики и препараты лития). Профессиональное суждение будет необходимо, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.</p>
<p>T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (например, комбинация двух антидепрессантов; более одного антипсихотика одновременно; литий плюс тиазидный диуретик и т.д.)</p>	<p>Это не означает, что вред был нанесен, но делает неблагоприятное явление более вероятным.</p>

ственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница»

Продолжительность исследования

Проведён ретроспективный анализ карт стационарных больных, находящихся на лечении в 2018-2019 гг.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ результатов исследования

Таблица 2. Частота встречаемости триггеров неблагоприятных лекарственных явлений в условиях психиатрического стационара

Триггер	Пациенты младше 65 лет	Пациенты старше 65 лет	Итого
T1 Антигистаминные препараты	4 (1,6%)	6 (2,4%)	10 (2,0%)
T4 Противорвотные средства	-	1 (0,4%)	1 (0,2%)
T6 Антидиарейные	1 (0,4%)	-	1 (0,2%)
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл	8 (3,2%)	4 (1,6%)	12 (2,4%)
T12 Уровень лейкоцитов менее $3000 \times 10^6$ /мкл	2 (0,8%)	2 (0,8%)	4 (0,8%)
T17 Сыпь	3 (1,2%)	4 (1,6%)	7 (1,4%)
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	12* (4,8%)	1 (0,4%)	13 (2,6%)
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	9* (3,6%)	1 (0,4%)	10 (2,0%)
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	-	1 (0,4%)	1 (0,2%)
T26 Антимускариновые препараты	105* (42%)	59 (23,6%)	164 (32,8%)
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются	101* (40,4%)	30 (12%)	131 (26,2%)

Примечания: \* -  $p < 0,05$ , статистические значимые различия между исследуемыми группами.

проведён для двух подгрупп: пациенты младше 65 лет и пациенты старше 65 лет.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики, а также непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, Версия 6.8.1.0.

## Результаты и обсуждение

Объекты (участники) исследования

Ретроспективный анализ медицинской документации был проведён для 500 больных, получающих медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара. Вследствие повышенного риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов пожилого возраста, исследуемая группа была разделена на пациентов младше 65 лет (250 человек) и пациентов старше 65 лет (250 человек). Средний возраст включённых в исследование составил  $62,23 \pm 16,11$  года. Гендерное соотношение – 178 (35,60%) мужчин и 322 (64,40%) женщины.

Анализируемая выборка была представлена следующими диагнозами: «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» - 155 пациентов (31%), «Шизофрения» - 152 (30,4%), «Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках» - 65 (13,6%), «Сосудистая деменция» - 36 (7,2%),

«Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга» - 14 (2,8%), «Шизоаффективные расстройства» - 11 (2,2%), «Другие тревожные расстройства» - 11 (2,2%), «Деменция при болезни Альцгеймера» - 10 (2%), «Умеренная умственная отсталость» - 9 (1,8%), «Специфические расстройства личности» - 6 (1,2%) пациентов. Диагнозы, частота которых не превысила 1% не указаны.

Основные результаты исследования

Все медицинские карты стационарных больных, включённых в исследование, были тщательно проанализированы на предмет выявления триггера неблагоприятного лекарственного явления. Количество пациентов, у которых было выявлено наличие хотя бы одного триггера неблагоприятного лекарственного явления, составило 291 (58,2%), без триггеров – 209 (41,8%). Частота встречаемости триггеров, указанных в инструменте “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, представлена в таблице 2.

Соотношение количества выявленных триггеров, неблагоприятных явлений и нежелательных побочных реакций представлена в таблице 3.

Дополнительные результаты исследования

Для изученной выборки были посчитаны рекомендованные в инструменте показатели: процент пациентов с неблагоприятным явлением (Percent of Admissions with an Adverse Drug Event) и процент пациентов с нежелательной побочной реакцией (Percent of Admissions with an Adverse Drug Reaction). Процент пациентов с неблаго-

Таблица 3. Частота встречаемости триггеров, неблагоприятных явлений и нежелательных побочных реакций

Триггер	Количество триггеров	Количество неблагоприятных явлений	Количество нежелательных побочных реакций
T1 Антигистаминные препараты	10	10	1
T4 Противорвотные средства	1	1	0
T6 Антидиарейные	1	0	0
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл	12	12	1
T12 Уровень лейкоцитов менее $3000 \times 10^6$ /мкл	4	4	3
T17 Сыпь	7	7	0
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	13	5	5
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	10	0	0
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	1	1	1
T26 Антимускариновые препараты	164	7	7
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются	131	3	3
Всего	347	50	21

приятным явлением составил 10%, процент пациентов с нежелательной побочной реакцией – 4,2%.

Также для установления связи триггера с развившимся неблагоприятным явлением нами был произведён расчёт глобального положительного предиктивного значения (Positive Predictive Value), который составил 14,4%.

Резюме основного результата исследования

Более половины обследуемых пациентов имели хотя бы один триггер неблагоприятного лекарственного явления. Наиболее часто встречающимися триггерами были «Антимускариновые препараты» (32,8%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» (26,2%), «Внезапная отмена лекарственного препарата» (2,6%). Неблагоприятное явление зафиксировано у 10% пациентов, нежелательная побочная реакция у 4,2%. Глобальное положительное предиктивное значение составило 14,4%.

Обсуждение основного результата исследования

Проведённый анализ выявил, что триггеры неблагоприятных лекарственных явлений встречались более, чем у половины обследуемых пациентов (58,2%), чаще у пациентов младше 65 лет, что согласуется с современными зарубежными данными [5].

Триггер по применению антигистаминных лекарственных препаратов был выявлен у 10 пациентов, что было нами расценено как неблагоприятное явление, возникшее на фоне фармакотерапии. Однако по ретроспективному анализу медицинских карт причинно-след-

ственную связь удалось установить только для одного пациента. Назначение противорвотных лекарственных средств не выявило нежелательных побочных реакций лекарственных препаратов и было связано с хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Антидиарейные лекарственные средства были назначены в одном случае, что было охарактеризовано как нежелательная побочная реакция. Однако следует отметить, что под данный триггер попало назначение активированного угля, но не с антидиарейной целью, а в качестве сопутствующей терапии при аллергической реакции. Триггер, связанный с уменьшением уровня глюкозы крови, был зафиксирован 12 раз, тем не менее только в одном случае возникшее неблагоприятное явление было связано с назначением сахароснижающих лекарственных препаратов (глибенкламид). Снижение уровня лейкоцитов наблюдалось у 4 пациентов. Данный триггер имеет особое значение для психиатрического стационара, так как является одним из побочных эффектов антипсихотических лекарственных препаратов [6]. В нашем случае только у одного пациента не обнаружилось в листе назначений гематотоксических лекарственных средств. В остальных трёх случаях был назначен тиоридазин (2 пациента) и сульпирид (1 пациент). В этой связи выявленный триггер был положительно ассоциирован с неблагоприятным явлением, что было расценено как нежелательная лекарственная реакция.

Появление сыпи также было квалифицировано как неблагоприятное явление, возникшее в период лекар-

ственной терапии, однако по данным медицинской документации ни в одном случае связь с приёмом препарата установить не удалось. Триггер «Внезапная отмена лекарственного препарата» обнаружен у 13 пациентов, у 5 из которых наблюдалась нежелательная побочная реакция разной клинической выраженности. Тогда как резкое уменьшение дозы лекарственного препарата при тщательном анализе историй болезни не выявило связи с негативным воздействием лекарственной терапии, а было продиктовано клиническим состоянием больных.

Триггер «Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи» был выявлен у одного пациента и положительно ассоциировался с развитием серьёзной нежелательной побочной реакции: развитие желудочно-кишечного кровотечения на фоне фармакотерапии, включающей нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, и дальнейший экстренный перевод в профильный стационар.

Наибольший интерес, по нашему мнению, представляют 2 триггера, специфичных для психиатрического стационара: «Антимускариновые препараты» и «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (комбинация двух антидепрессантов; более одного антипсихотика одновременно; литий плюс тиазидный диуретик)». Под первым триггером подразумевается применение центральных холиноблокаторов – тригексифенидила и биперидена в качестве корректоров экстрапирамидных расстройств, возникающих на фоне антипсихотической фармакотерапии. Несмотря на высокую частоту встречаемости данного триггера, положительное предиктивное значение для него оказалось низким: триггер был ассоциирован с развитием нежелательных побочных реакций всего 7 раз при 164 выявлениях. Полученный показатель не коррелирует с данными отечественной литературы, где положительное предиктивное значение составило 75,5% [7]. Ответом на данное расхождение явился тот факт, что в результате ретроспективного анализа было выяснено, что антимускариновые препараты назначались в подавляющем большинстве случаев одновременно с антипсихотическими и на следующий день. Это подтверждает, что в психиатрическом стационаре применение корректоров экстрапирамидных расстройств происходит с профилактической целью. Такое явление оправдано при высоком риске развития «лекарственного паркинсонизма» на фоне антипсихотической терапии. В остальных случаях клинические рекомендации не рекомендуют использовать центральные холиноблокаторы при отсутствии экстрапирамидных расстройств, что может быть сопряжено с развитием поздней дискинезии, высокой антихолинергической нагрузкой, когнитивных расстройств, особенно у пожилых пациентов.

Триггер «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» был представлен в нашем исследовании в виде так называемой «антипсихотической политерапии», то есть одновременное назначение двух антипсихотиков обнаружилось в 131 случае, что, по мнению зарубежных исследователей, может сопровождаться повышенным риском побочных реакций

[8-10]. Экспертами, разработавшими методику триггеров неблагоприятных явлений, подчёркивается необязательный статус наличия нежелательного события и указывается на вероятный риск такого события. В нашем случае также комбинированная антипсихотическая фармакотерапия не сопровождалась развитием побочных реакций, за исключением 3 случаев выявления экстрапирамидных расстройств, что может быть связано с блокированием дофаминовых D2-рецепторов двумя антипсихотическими препаратами. Назначение антипсихотической политерапии, совпадающее с триггером «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» - частая практика психиатрических учреждений. Однако, выявление этого триггера должно настораживать практикующих врачей в пользу усиления мониторинга состояния пациента, тщательного учёта хлорпромазиновых эквивалентов, соблюдения дозового режима.

Зафиксированная статистически значимая разница между пациентами младше 65 лет и старше данного возраста, характерная для триггеров «Внезапная отмена лекарственного препарата», «Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата», «Антимускариновые препараты» и «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются», по нашему мнению связана с антипсихотической политерапией, борьбой с терапевтической резистентностью, заблаговременной нацеленностью практикующих врачей на использование максимальных терапевтических доз и, возможно, с акцентированием внимания клиницистов на эффективность фармакотерапии, нежели на её безопасность у молодой группы пациентов.

Проведённый анализ выявил 10% пациентов с неблагоприятными явлениями, из которых 4,2% трактовались как нежелательные побочные реакции. Обнаруженные методом триггером неблагоприятных лекарственных явлений 21 нежелательная побочная реакция превосходит количество выявленных реакций методом «спонтанных сообщений», что должно повысить безопасность лекарственной терапии в стационаре. Следует подчеркнуть, что методика глобальных триггеров разработана для разных областей медицины и имеет различное предиктивное значение. Так инструменты по выявлению неблагоприятных событий в педиатрической практике [11,12] могут иметь позитивное предиктивное значение, равное 4% [13], тогда как для взрослого населения от 13% в отечественных исследованиях [14] до 17% [15,16] и больше в условиях оказания неотложной помощи [17], что в целом хорошо коррелирует с полученными нами данными.

## Заключение

Применение методики глобальных триггеров в области психиатрии – редкое явление. С нашей точки зрения необходимы дальнейшие исследования использования инструментов по выявлению неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического профиля. Тем не менее, на основании полученных данных, можно сделать опреде-



лённые выводы. Внедрение инструмента “Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в условиях психиатрического стационара” позволит повысить выявляемость побочных реакций по сравнению с традиционным методом спонтанных сообщений. Применение данной методики должно усилить фармакологическую бдительность практикующих врачей и улучшить безопасность лекарственной терапии пациентов психиатрического стационара. ■

**Кирилочев Олег Олегович, к.м.н., доцент, Умерова Аделя Равильевна, д.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Автор, ответственный за переписку — Кирилочев Олег Олегович, 414000 Астрахань, улица Бакинская, д.121, телефон: +79608611046; e-mail: kirilochev@gmail.com**

## Литература:

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-245.
2. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009. (Available on www.IHI.org).*
3. Seddon ME, Jackson A, Cameron C, et al. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *N Z Med J* 2013;126(1368):9-20.
4. Doupi P, Svaar H, Bjørn B, et al. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences. *Cogn Technol Work* 2014;17(1):45-54.
5. Hu Q, Wu B, Zhan M, et al. Adverse events identified by the global trigger tool at a university hospital: A retrospective medical record review. *J Evid Based Med* 2019;12(2):91-97.
6. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(4):527-542.
7. Бурашникова И.С. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2018. [Burashnikova I.S. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody` k optimizacii primeneniya antipsixotikov v psixiatricheskom stacionare (farmakoe`konomika, farmakoe`pidemiologiya, monitoring pobochny`x reakcij, farmakogenetika): avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskix nauk, 2018 (in Russian).*]
8. Centorrino F, Masters GA, Talamo A, et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol* 2012;27(5):521-526.
9. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011;11:118.
10. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, et al. Benefits and Risks of Antipsychotic Polypharmacy. *Drug Saf* 2008;31(1):7-20.
11. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии // *Медицинский совет*. 2018;17:56-65. [Ivashchenko D.V., Buromskaya N.I., Savchenko L.M., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A. *Znachenie metoda global`ny`x triggerov dlya vy`yavleniya neblagopriyatny`x soby`tij, svyazanny`x s okazaniem medicinskoj pomoshhi v pediatrii // Medicinskij sovet. 2018;17:56-65. (in Russian).*]
12. Ji H-H, Song L, Xiao J-W, et al. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool. *Sci Rep* 2018;8(1):2573.
13. Matlow AG, Baker GR, Flintoft V, et al. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Paediatric Adverse Events Study. *CMAJ* 2012;184(13):E709-18.
14. Назаренко Г.И., Клеймёнова Е.Б., Отделенов В.А., Паюцик С.А., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре // *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(4):55-62. [Nazarenko G.I., Klejmyonova E.B., Otdelenov V.A., Payushhik S.A., Yashina L.P., Sychev D.A. *Ispol`zovanie triggerov nezhelatel`ny`x soby`tij dlya vy`yavleniya pobochny`x reakcij pri primenenii lekarstvenny`x sredstv v stacionare // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2015;24(4):55-62 (in Russian).*]
15. Kennerly DA, Saldaña M, Kudryakov R, et al. Description and evaluation of adaptations to the global trigger tool to enhance value to adverse event reduction efforts. *J Patient Saf* 2013;9(2):87-95.
16. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008;121(4):e927-35.
17. Molina FJ, Rivera PT, Cardona A, et al. Adverse events in critical care: Search and active detection through the Trigger Tool. *World J Crit care Med* 2018;7(1):9-15.