

Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет

*Б. К. Романов^{1,2}, Ю. В. Олефир¹, Р. Н. Аляутдин¹, С. В. Глаголев³, В. А. Поливанов⁴,
Л. И. Ильенко², С. П. Алпатов², Н. В. Богуш², Н. М. Буянова², И. В. Ганшина²,
Г. О. Дибирова², Н. Б. Дмитриева², И. Б. Жукова², Е. В. Калинина², А. В. Кириллова²,
Н. М. Киселева², Г. В. Кукушкин², Т. И. Леонтьева², М. Л. Максимов², Е. В. Маркина²,
С. Е. Милешина², Д. Е. Юров²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения,
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Информационный методический центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

Резюме. Одним из возможных подходов к решению проблемы оценки потенциальных рисков, связанных с применением лекарственных средств в педиатрической практике, является изучение информации международных баз данных нежелательных реакций на лекарственные препараты. Цель работы — анализ и систематизация данных международной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении препаратов у пациентов в возрасте до 18 лет. Представлена информация о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств у детей, сведения о которых поступили в международную базу данных Vigibase Упсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств ВОЗ в период 1968–2018 гг. Из 18,4 млн спонтанных сообщений, поступивших за 50 лет в Vigibase, в 1,47 млн сообщений содержится информация о нежелательных реакциях, отмеченных у пациентов в возрасте до 18 лет. Из них 34 510 сообщений содержат сведения о нежелательных реакциях у детей в возрасте до 27 дней, 415 678 — в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 613 676 — в возрасте от 2 до 11 лет и 405 202 — в возрасте от 12 до 17 лет включительно. Наиболее часто нежелательные реакции отмечались при применении вакцин, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков-антипиретиков, дерматологических средств и вальпроевой кислоты. Наиболее распространенными нежелательными реакциями у детей были гипертермия, сыпь, рвота, тошнота, крапивница, диарея, зуд, головная боль, эритема в месте инъекции, судороги. Приведены раздельные сведения по 6 возрастным группам о 10 наиболее частых нежелательных реакциях, возникающих у детей, и о 10 лекарственных средствах, спонтанные сообщения о побочных действиях которых наиболее часто поступали в Vigibase за 50 лет и отдельно за 2018 год. Полученные данные позволяют оценить потенциальные риски применения указанных лекарственных средств у детей.

Ключевые слова: безопасность; лекарственное средство; дети; нежелательная реакция; международный мониторинг; Vigibase

Для цитирования: Романов БК, Олефир ЮВ, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Ильенко ЛИ, Алпатов СП, Богуш НВ, Буянова НМ, Ганшина ИВ, Дибирова ГО, Дмитриева НБ, Жукова ИБ, Калинина ЕВ, Кириллова АВ, Киселева НМ, Кукушкин ГВ, Леонтьева ТИ, Максимов МЛ, Маркина ЕВ, Милешина СЕ, Юров ДЕ. Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64>

***Контактное лицо:** Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

Drug Safety for Children — International Monitoring Data for 50 Years

*B. K. Romanov^{1,2}, Yu. V. Olefir¹, R. N. Alyautdin¹, S. V. Glagolev³, V. A. Polivanov⁴,
L. I. Ilyenko², S. P. Alpatov², N. V. Bogush², N. M. Buyanova², I. V. Ganshina²,
G. O. Dibirova², N. B. Dmitrieva², I. B. Zhukova², E. V. Kalinina², A. V. Kirillova²,

N. M. Kiseleva², G. V. Kukushkin², T. I. Leontieva², M. L. Maximov², E. V. Markina²,
S. E. Mileshina², D. E. Yurov²

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

³Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),
4/1 Slavjanskaja Sq., Moscow 109074, Russian Federation

⁴Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor,
4/1 Slavjanskaja Sq., Moscow 109074, Russian Federation

Abstract. The review article presents a summary of adverse drug reactions (ADR) in children, information about which was received in 1968–2018 in the International database VigiBase (Uppsala monitoring center, UMC). Of the 18.4 million Individual Safety Case Reports (ICSR) received over 50 years by VigiBase, 1.47 million ICSR contain information on the safety of pharmacotherapy in patients under the age of 18, including: 34 510 reports contain information on ADR in children under the age of 27 days, 415 678 — in children aged 28 days to 23 months, 613 676 — aged 2 to 11 years and 405 202 ICSR — in patients aged 12 to 17 years inclusive. During 2018 141 655 ICSR ADR of children in VigiBase was received. The most common reason for submitting reports on adverse effects in children was vaccines, antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics-antipyretics, anti-acne and valproic acid. The most common side effects of drugs in children were the following ADR: hyperthermia, rash, vomiting, nausea, urticaria, diarrhea, itching, headache, erythema at injection site, convulsion. Separate data on 6 age groups about 10 most frequent ADR in children and about 10 medicines which ICSR most often arrived in VigiBase for 50 years and for 2018 are given.

Key words: safety; drug; children; adverse reaction; international monitoring; VigiBase

For citation: Romanov BK, Olefir YuV, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA, Ilyienko LI, Alpatov SP, Bogush NV, Buyanova NM, Ganshina IV, Dibirova GO, Dmitrieva NB, Zhukova IB, Kalinina EV, Kirillova AV, Kiseleva NM, Kukushkin GV, Leontieva TI, Maximov ML, Markina EV, Mileshina SE, Yurov DE. Drugs Safety for children — international monitoring data for 50 years. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):57–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64>

*Corresponding author: Boris K. Romanov; Romanov@expmed.ru

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств (ЛС) является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Решение проблемы оценки потенциальных рисков, связанных с применением ЛС в педиатрической практике, невозможно без изучения информации международных баз данных нежелательных реакций (НР) на лекарственные препараты. Запрос «безопасность применения лекарственных средств у детей» («drug safety children») в библиографической системе PubMed выявляет более 20 тысяч публикаций, в том числе 5949 обзоров, опубликованных с 1968 по 2018 г. Из них лишь одна публикация [1] содержит обобщенную информацию из VigiBase, международной базы данных лекарственной безопасности Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В данной публикации проанализирована информация из 268 145 сообщений о случаях возникновения НР при применении ЛС у детей, поступивших в VigiBase в период с 1968 г. по 5 февраля 2010 г. Отметим, что по состоянию на 10 февраля 2019 г. сообщения из России

составляли в VigiBase всего 0,018 % (3348 из более чем 19 млн сообщений).

Поиск в крупнейшей российской научной электронной библиотеке eLibrary по этим же ключевым словам выявил всего 16 публикаций, из которых лишь одна [2] содержит обобщенные сведения из единственного в России официального источника информации о НР — базы данных «Нежелательные побочные реакции» Росздравнадзора¹. Полный доступ к этой базе данных имеют несколько сотрудников Росздравнадзора и подведомственного ему экспертного учреждения. Остальные пользователи могут получить только ту информацию, которую они сами ранее направили в эту базу данных.

В 2016 г. российским пользователям был открыт свободный доступ к обобщенной информации, содержащейся в базе данных VigiBase (система VigiAccess²). Эти данные не охватывают отечественные ЛС без международных непатентованных наименований (МНН), так как в VigiBase поиск информации о НР осуществляется по МНН препаратов. Однако собранная в VigiBase информация о безопасности применения у детей ЛС,

¹ npr.roszdravnadzor.ru

² www.vigiaccess.org

зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств³ и имеющих МНН, может быть использована российскими специалистами для оценки потенциальных рисков фармакотерапии в педиатрической практике.

Цель работы — анализ и систематизация данных международной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении препаратов у пациентов в возрасте до 18 лет.

Период наблюдения с 01.01.1968 по 31.12.2018 охватывает сообщения, поступившие в международную базу VigiBase с начала работы Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных препаратов, и примерно совпадает со временем внесения в Государственный реестр лекарственных средств в 1964 г. информации о первых зарегистрированных 70 ЛС, находящихся в обращении до настоящего времени.

В большинстве стран мира используется единый метод получения и представления информации о безопасности ЛС — метод «спонтанных сообщений», известный с середины 1960-х гг. как метод «желтой карты» (по цвету бланков для такой информации в Великобритании). В основе извещений о случаях НР — единая «CIOMS-форма», содержащая 4 блока обязательной информации: о враче, о пациенте, о лекарственном средстве и о побочном действии.

Сведения в VigiBase представлены в виде записей, содержащих описание индивидуальных сообщений о НР (Individual Safety Case Reports, ICSR), потенциально связанных или связанных у конкретного пациента с отклонением параметров действия ЛС (качественным, частотным или количественным) от описанных в инструкции по медицинскому применению. К таким отклонениям относятся неэффективность препарата, недостаточное действие, побочное действие, изменение частоты развития побочного действия, индивидуальная непереносимость и любые другие ситуации, потенциально способные изменить отношение пользы и риска.

В анализ включали только дедуплицированные сведения — результат объединения дубликатов ICSR, описывающих один и тот же случай НР. Статистическую обработку данных проводили в аналитической системе VigiLyse⁴.

С 01.01.1968 по 31.12.2018 в базу данных VigiBase поступило 18 446 936 спонтанных сообщений о НР при применении ЛС. Из них 1 469 066 ICSR (8 %) касались случаев побочного действия ЛС у пациентов в возрасте до 18 лет, в том числе: 34 510 ICSR (2,3 %) — о НР у детей в возрасте до 27 дней, 415 678 ICSR (28,3 %) — о НР у детей в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 613 676 ICSR

(41,8 %) — о НР у детей в возрасте от 2 до 11 лет и 405 202 ICSR (27,6 %) — о НР у детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно.

В поступающих в VigiBase сообщениях преобладала информация о пациентах мужского пола (56,5 %). В 6,4 % сообщений не был указан пол ребенка, поскольку репортеры не заполнили все поля анкеты либо им была неизвестна часть данных. Большая часть сообщений поступила из США и Канады — 44,7 %, из стран Европейского региона (в том числе из России) — 27,8 %, из стран Азиатского региона — 21,2 %. Из стран Океании поступило 4,7 % сообщений, из стран Африки — 1,6 %.

Наибольшее количество сообщений о НР у детей (табл. 1), поступивших в VigiBase за последние 50 лет, было связано с использованием ЛС для профилактики и лечения инфекционных заболеваний для системного применения (61,2 % сообщений), а также ЛС, влияющих на функции нервной системы (13,8 %), применяемых в дерматологии (9 %), при заболеваниях дыхательной системы (8,9 %) и пищеварительного тракта (8,5 %).

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что во всех возрастных группах детей НР наиболее часто развивались при применении вакцин, вероятно, связано с их широким применением в педиатрической практике, в том числе в соответствии с национальными календарями профилактических прививок. Полученные результаты согласуются с сигнальными данными российских авторов, отмечающих актуальность для отечественной педиатрии проблем безопасности применения вакцин и ЛС, влияющих на функции нервной системы [3–7].

Следует отметить, что прогноз по безопасности ЛС и экстраполяция зарубежных данных возможны только на основе научно обоснованного анализа максимально полной информации о конкретных препаратах, в том числе о результатах их разработки, проводимой в соответствии с правилами надлежащих практик.

Возможность экстраполяции данных по безопасности применения вакцин представляет особый интерес. Результаты проведенного анализа позволяют авторам считать допустимой обоснованную экстраполяцию на российскую детскую популяцию международных данных по безопасности вакцин с учетом особенностей национальных календарей профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям.

Авторы считают также допустимой обоснованную экстраполяцию данных для антибиотиков и других ЛС, длительно используемых (не менее 20–50 лет) в национальных педиатрических прак-

³ <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁴ <https://vigilyze.who-umc.org>

Таблица 1. Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие нежелательные реакции у детей различных возрастных групп, согласно сообщениям в базе данных VigiBase за период с 1968 по 2018 г.

Table 1. Drugs, adverse reactions to which most frequently reported in the database VigiBase from 1968 to 2018 in different age groups of patients

Возраст	Лекарственное средство (относительная вероятность риска развития нежелательных реакций при применении, %)									
	Вакцина БЦЖ (4,0)	Вакцина против гепатита В (3,9)	Цефотаксим (3,5)	Пневмококковая вакцина (3,2)	Вакцина против гемофильной инфекции (2,8)	Парацетамол (2,7)	Ротавирусная вакцина (2,7)	Ампициллин (2,2)	Пароксетин (2,1)	Противогриппозная вакцина (2,1)
До 27 дней	Вакцина БЦЖ (4,0)	Вакцина против гепатита В (3,9)	Цефотаксим (3,5)	Пневмококковая вакцина (3,2)	Вакцина против гемофильной инфекции (2,8)	Парацетамол (2,7)	Ротавирусная вакцина (2,7)	Ампициллин (2,2)	Пароксетин (2,1)	Противогриппозная вакцина (2,1)
28 дней — 23 месяца	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (19,1)	Пневмококковая вакцина (18,7)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (14,3)	Вакцина от полиомиелита (14,0)	Вакцина против гемофильной инфекции (13,3)	Ротавирусная вакцина (8,0)	Вакцина от ветряной оспы (6,6)	Вакцина против гепатита В (4,9)	Менингококковая вакцина (4,3)	Парацетамол (3,4)
2–11 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (10,1)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (7,9)	Вакцина от полиомиелита (5,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша, полиомиелита и столбняка (5,1)	Вакцина от ветряной оспы (4,6)	Парацетамол (4,1)	Менингококковая вакцина (3,6)	Ибупрофен (2,6)	Амоксициллин (2,5)	Метилфенидат (2,1)
12–17 лет	Вакцина против папилломы человека (11,4)	Менингококковая вакцина (5,4)	Парацетамол (3,4)	Изоетретиноин (2,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (2,3)	Вакцина против гепатита В (2,2)	Ибупрофен (2,2)	Метилфенидат (1,9)	Вальпроевая кислота (1,8)	Вакцина от ветряной оспы (1,6)
0–17 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (10,3)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (7,7)	Вакцина от полиомиелита (6,5)	Пневмококковая вакцина (6,1)	Вакцина против гемофильной инфекции (4,3)	Вакцина от ветряной оспы (4,2)	Менингококковая вакцина (4,2)	Вакцина против папилломы человека (3,8)	Парацетамол (3,7)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (3,1)

тиках при лечении широко распространенных патологий. К таким ЛС относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики-антипиретики, препараты, применяемые в дерматологии, и противозипилептическое средство вальпроевая кислота.

Вопрос о возможности экстраполяции для России данных о НР психостимулирующих средств, используемых для лечения гиперактивности и синдрома дефицита внимания у детей, требует дальнейших исследований.

В различных возрастных группах пациентов наиболее часто отмечались НР, представленные в таблице 2.

Следует отметить относительно небольшой спектр НР, о которых наиболее часто сообщалось в ICSR в период с 1968 по 2018 г. Самыми распространенными НР у детей были общие расстройства (гипертермия) и нарушения в месте введения препарата (эритема, боль), реакции со стороны кожи

и подкожных тканей (сыпь, зуд, крапивница), реакции со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, судороги, тремор, раздражительность, плач), реакции со стороны ЖКТ (рвота, тошнота, диарея). Педиатрам целесообразно обратить внимание на ограниченный перечень симптомов, которые с наибольшей вероятностью могут быть проявлением побочного действия ЛС.

При оценке количества сообщений в группе новорожденных (до 27 дней), было отмечено, что наибольшее количество ICSR приходилось на «нулевой» (сразу при рождении), первый, второй и 21-й дни жизни ребенка — соответственно 57 %, 15,9 %, 3,2 % и 2,6 % ICSR о НР на ЛС.

По мнению авторов, особый практический интерес для педиатров представляет информация о НР и вызывающих их группах препаратов, сообщения о которых поступили в базу данных VigiBase за 2018 год.

С 01.01.2018 по 31.12.2018 в VigiBase было направлено 2 454 394 ICSR. Из них 141 655 ICSR

Таблица 2. Нежелательные реакции, наиболее часто возникающие у детей различных возрастных групп согласно сообщениям в базе данных Vigibase за период с 1968 по 2018 г.

Table 2. Adverse reactions most frequently reported in the Vigibase database from 1968 to 2018 in different age groups of patients

Возраст	Нежелательная реакция (доля, %)									
	Воздействие на плод во время беременности (9,8)	Диарея (6,6)	Недоношенность (5,9)	Сыпь (5,1)	Гипертермия (4,5)	Рвота (3,2)	Тремор (2,2)	Дефект межпредсердной перегородки (2,2)	Синдром отмены препарата у новорожденного (1,9)	Крапивница (1,8)
До 27 дней	Воздействие на плод во время беременности (9,8)	Диарея (6,6)	Недоношенность (5,9)	Сыпь (5,1)	Гипертермия (4,5)	Рвота (3,2)	Тремор (2,2)	Дефект межпредсердной перегородки (2,2)	Синдром отмены препарата у новорожденного (1,9)	Крапивница (1,8)
28 дней — 23 месяца	Гипертермия (26,4)	Сыпь (10,5)	Рвота (6,8)	Плач (6,7)	Крапивница (4,8)	Диарея (4,8)	Судороги (4,6)	Эритема в месте инъекции (3,2)	Раздражительность (3,0)	Макулопапулезная сыпь (2,9)
2–11 лет	Гипертермия (10,3)	Сыпь (9,4)	Крапивница (6,8)	Рвота (6,5)	Зуд (5,5)	Эритема в месте инъекции (4,5)	Головная боль (3,3)	Эритема (3,1)	Боль в месте инъекции (3,0)	Тошнота (3,0)
12–17 лет	Головная боль (7,1)	Сыпь (6,7)	Тошнота (6,7)	Головокружение (5,5)	Гипертермия (5,4)	Рвота (5,4)	Крапивница (4,7)	Зуд (4,4)	Боль в месте инъекции (3,1)	Диспноэ (2,7)
0–17 лет	Гипертермия (13,4)	Сыпь (8,9)	Тошнота (6,2)	Крапивница (5,5)	Зуд (4,0)	Головная боль (3,4)	Рвота (3,2)	Эритема в месте инъекции (3,2)	Диарея (2,9)	Судороги (2,7)

(5,8 %) касались случаев развития НР у пациентов в возрасте до 17 лет включительно, в том числе: 3246 ICSR (2,3 %) — о НР у детей в возрасте до 27 дней, 39 124 ICSR (27,6 %) — о НР у детей в возрасте от 28 дней до 23 месяцев, 57 927 ICSR (40,9 %) — о НР у детей в возрасте от 2 до 11 лет и 41 358 ICSR (29,2 %) — о НР у детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно.

Полученные данные указывают на снижение на 2,2 % к 2018 г. доли сообщений о НР, возникающих при применении ЛС у детей, по сравнению с усредненными данными за 50 лет. Это может быть связано с увеличением в популяции доли активно принимающего ЛС пожилого населения и людей трудоспособного возраста, а также с относительной безопасностью препаратов вакцин, максимально широко применяемых у детей.

В 2018 г. наибольшее количество ICSR в Vigibase (табл. 3) поступило в связи с возникновением НР при использовании у детей ЛС для профилактики и лечения инфекционных заболеваний для системного применения (55,5 %), ЛС, применяемых в дерматологии (11,0 %), и ЛС, влияющих на функции нервной системы (10,4 %). На четвертом месте по частоте поступления были сообщения, касающиеся НР противоопухолевых препаратов и иммуносупрессоров (10,2 %), на пятом месте — НР препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы (8,2 %).

Наблюдаемое в 2018 году изменение относительной вероятности риска развития НР при применении различных групп ЛС по сравнению с данными за последние 50 лет можно считать основанием для продолжения подготовки обзоров обобщенных данных международного мониторинга.

При анализе информации из сообщений, поступивших в Vigibase за 2018 г., отмечено сохранение относительно небольшого спектра НР, возникающих у детей, с преобладанием общих расстройств и нарушений в месте введения препарата (табл. 4). Педиатрам следует обратить внимание на сохраняющийся перечень симптомов, которые с наибольшей вероятностью могут быть проявлением НР при применении лекарственных препаратов.

В группе новорожденных отмечено сокращение доли сообщений о НР, возникающих в первый день жизни, с 15,9 до 11,5 %, что может свидетельствовать об улучшении качества оказания медицинской помощи в неонатологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа сообщений о НР, поступивших в базу данных Vigibase за период с 1968 по 2018 г., позволяют рекомендовать использование в России данных международного мониторинга безопасности ЛС для оценки потенциальных рисков у детей и своевременной коррекции

Таблица 3. Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие нежелательные реакции у детей различных возрастных групп, согласно сообщениям в базе данных Vigibase за 2018 г.

Table 3. Drugs, adverse reactions to which are most frequently reported in the database Vigibase for 2018 in different age groups of patients

Возраст	Лекарственное средство (относительная вероятность риска развития нежелательных реакций при применении, %)									
	Менингококковая вакцина (6,2)	Вакцина БЦЖ (5,3)	Вакцина против гепатита В (4,5)	Парацетамол (3,1)	Цефотаксим (2,9)	Гидрокортизон (2,5)	Фолиевая кислота (2,1)	Левитроксилин (1,9)	Ротавирусная вакцина (1,9)	Пневмококковая вакцина (1,8)
До 27 дней	Менингококковая вакцина (6,2)	Вакцина БЦЖ (5,3)	Вакцина против гепатита В (4,5)	Парацетамол (3,1)	Цефотаксим (2,9)	Гидрокортизон (2,5)	Фолиевая кислота (2,1)	Левитроксилин (1,9)	Ротавирусная вакцина (1,9)	Пневмококковая вакцина (1,8)
28 дней — 23 месяца	Пневмококковая вакцина (24,2)	Ротавирусная вакцина (18,5)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, гемофильной палочки, коклюша и столбняка (17,6)	Полиомиелитная вакцина (13,8)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (10,1)	Менингококковая вакцина (8,0)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, гемофильной палочки, коклюша, полиомиелита и столбняка (7,4)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (5,4)	Вакцина БЦЖ (4,5)	Вакцина от ветряной оспы (4,5)
2–11 лет	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (7,6)	Вакцина от гриппа (6,8)	Вакцина от дифтерии, коклюша, полиомиелита и столбняка (4,1)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (3,9)	Менингококковая вакцина (3,6)	Соматропин (3,2)	Парацетамол (3,1)	Полиомиелитная вакцина (2,8)	Вакцина против вируса папилломы человека (2,4)	Ибупрофен (2,3)
12–17 лет	Вакцина против вируса папилломы человека (2,4)	Адапален (8,4)	Препараты для лечения акне для местного применения (8,2)	Солнцезащитные кремы (7,2)	Менингококковая вакцина (5,5)	Соматропин (3,8)	Салициловая кислота (2,8)	Парацетамол (2,6)	Этанерцепт (2,0)	Ибупрофен (2,0)
0–17 лет	Пневмококковая вакцина (7,3)	Менингококковая вакцина (5,4)	Ротавирусная вакцина (5,3)	Вакцина от дифтерии, гепатита В, коклюша, полиомиелита и столбняка (5,3)	Вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка (5,1)	Полиомиелитная вакцина (5,0)	Вакцина от кори, свинки и краснухи (4,5)	Вакцина против гриппа (4,3)	Вакцина против вируса папилломы человека (3,9)	Парацетамол (2,8)

терапии при применении вакцин, антибиотиков, НПВС, анальгетиков-антипиретиков, препаратов, применяемых в дерматологии, и противосудорожного средства вальпроовая кислота.

Авторы считают целесообразным продолжение изучения данных международного мониторинга безопасности отдельных групп ЛС и конкретных препаратов для предупреждения негативных последствий применения ЛС в педиатрической практике.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НИЦЭСМП» Минздрава

России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Таблица 4. Нежелательные реакции, наиболее часто возникающие у детей различных возрастных групп согласно сообщениям в базе данных VigiBase за 2018 г.

Table 4. Adverse reactions most frequently reported in the VigiBase database (2018) in different age groups of patients

Возраст	Нежелательная реакция (доля, %)									
	Воздействие на плод во время беременности (10,5)	Диарея (6,2)	Сыпь (5,9)	Недоношенность (5,7)	Рвота (4,2)	Раздражительность (4,0)	Гипертермия (3,7)	Сонливость (3,4)	Тремор (2,3)	Крапивница (1,8)
До 27 дней	Воздействие на плод во время беременности (10,5)	Диарея (6,2)	Сыпь (5,9)	Недоношенность (5,7)	Рвота (4,2)	Раздражительность (4,0)	Гипертермия (3,7)	Сонливость (3,4)	Тремор (2,3)	Крапивница (1,8)
28 дней — 23 месяца	Гипертермия (20,4)	Воздействие на мать во время грудного вскармливания (12,2)	Сыпь (9,4)	Рвота (8,0)	Боль в месте инъекции (7,8)	Эритема в месте инъекции (7,4)	Диарея (6,8)	Плач (6,2)	Ошибка при вакцинации (6,2)	Отек в месте инъекции (5,0)
2–11 лет	Гипертермия (9,0)	Сыпь (8,6)	Рвота (7,0)	Боль в месте инъекции (6,8)	Эритема в месте инъекции (6,5)	Зуд (4,6)	Чувство жара в месте инъекции (4,5)	Крапивница (4,4)	Ошибка при вакцинации (4,0)	Отек в месте инъекции (3,9)
12–17 лет	Тошнота (6,7)	Головная боль (6,4)	Сыпь (5,9)	Эритема (4,9)	Рвота (4,9)	Гипертермия (4,4)	Головокружение (4,2)	Зуд (3,8)	Крапивница (3,4)	Боль в месте инъекции (3,4)
0–17 лет	Гипертермия (10,7)	Сыпь (8,0)	Тошнота (6,6)	Боль в месте инъекции (6,0)	Эритема в месте инъекции (5,2)	Ошибка при вакцинации (4,1)	Крапивница (3,8)	Рвота (3,8)	Диарея (3,7)	Воздействие на мать во время грудного вскармливания (3,6)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011;34(5):415–28. <https://doi.org/10.2165/11587540-000000000-00000>
- Титова АР, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК, Глаголев СВ. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора.* 2016;(3):62–73. [Titova AR, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK, Glagolev ST. A study of safe drug use in children in the Russian Federation: a review of the national spontaneous reporting database. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor.* 2016;(3):62–73 (In Russ.)]
- Кутехова ГВ, Лепакхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2012;(3):23–7. [Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2012;(3):23–7 (In Russ.)]
- Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(4):27–31. [Snegireva II, Zatochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(4):27–31 (In Russ.)]
- Козлова ТЮ, Хантиминова ЛМ, Рукавишников АВ, Шевцов ВА. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018;18(1):33–41. [Kozlova TYu, Khantimirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of effectiveness and safety of vaccines for prevention of tick-borne encephalitis. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2018;18(1):33–41. (In Russ.)]

- mirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of efficacy and safety of tick-borne encephalitis vaccines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):33–41. [In Russ.]]
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41>
6. Горяев АА, Саяпина ЛВ, Обухов ЮИ, Бондарев ВП. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики холеры. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):42–9. [Goryaev AA, Sayapina LV, Obukhov YuI, Bondarev VP. Efficacy and safety of cholera vaccines. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):42–9 (In Russ.))]
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-42-49>
7. Сокова ЕА, Архипов ВВ, Чилова РА, Демидова ОА, Проклова ГФ, Пикруза ТВ. Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):72–6. [Sokova EA, Arkhipov VV, Chilova RA, Demidova OA, Proklova GF, Pikuza TV. Efficacy and safety of antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):72–6 (In Russ.))]
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор. *Renad N. Alyautdin*, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Глаголев Сергей Владимирович, канд. мед. наук. *Sergey V. Glagolev*, MD, Cand. Sci. (Med.).
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193931109>

Поливанов Виталий Анатольевич. *Vitaly A. Polivanov*.
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193928059>

Ильенко Лидия Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ. *Lidia I. Ilienka*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation.
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603344611>

Алпатов Сергей Петрович, канд. мед. наук. *Sergey P. Alpatov*, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2233-7301>

Богущ Надежда Валерьевна. *Nadezhda V. Bogush*.

Буянова Наталья Михайловна. *Natalia M. Buyanova*.

Ганшина Ирина Владимировна. *Irina V. Ganshina*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-7907>

Дибирова Гюльнара Омарбековна, канд. мед. наук, доцент. *Gulnara O. Dibirova*, MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1500-4974>

Дмитриева Наталья Борисовна, канд. мед. наук, доцент. *Natalia B. Dmitrieva*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7101760859>

Жукова Инна Борисовна, канд. мед. наук, доцент. *Inna B. Zhukova*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004431009>

Калинина Елена Владимировна, канд. мед. наук. *Elena V. Kalinina*, Cand. Sci. (Med.).
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8958305800>

Кириллова Анна Вячеславовна, канд. мед. наук, старший преподаватель. *Anna V. Kirillova*, Cand. Sci. (Med.), Senior lecturer. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-4448>

Киселева Нина Михайловна, д-р биол. наук, доцент. *Nina M. Kiseleva*, Dr. Sci. (Biolog.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>

Кукушкин Герман Владимирович, канд. мед. наук, доцент. *German V. Kukushkin*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-1071>

Леонтьева Татьяна Ивановна, канд. биол. наук. *Tatiana I. Leonteva*, Cand. Sci. (Biol.).

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент. *Maxim L. Maximov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Маркина Елена Викторовна. *Elena V. Markina*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5943-4423>

Милешина Светлана Евгеньевна, канд. мед. наук. *Svetlana E. Mileshina*, Cand. Sci. (Med.).

Юров Дмитрий Евгеньевич, канд. мед. наук. *Dmitry E. Yurov*, MD, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>

Статья поступила 06.02.2019
После доработки 12.02.2019
Принята к печати 31.05.2019

Article was received 6 February 2019
Revised 12 February 2019
Accepted for publication 31 May 2019