

Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений

Титова А.Р.^{1,2}, Асецкая И.Л.^{1,2}, Поливанов В.А.², Зырянов С.К.¹

¹ — кафедра общей клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва

² — ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора, г. Москва

Резюме: Цель. Изучить структуру серьезных нежелательных реакций (СНР) и «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений (СС). *Материалы и методы.* В данное исследование было включено 341 СС о развитии СНР у детей, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г., и 467 таких СС, зарегистрированных в 2015 г. *Результаты.* Более высокому риску развития осложнений медикаментозной терапии подвержены дети дошкольного возраста. Наиболее часто в патологический процесс вовлекались кожные покровы (33,4% в — 2012 г. и 38,7% — в 2015 г.) и организм в целом (21,4 и 21,1%, соответственно). В качестве подозреваемых лекарственных препаратов чаще указывались противомикробные средства системного действия (43,5% — в 2012 г. и 43,8% — в 2015 г.) и медикаменты для лечения заболеваний нервной системы (25,1 и 26,1%, соответственно). Непредвиденные СНР составили 16,9% всех осложнений у детей в 2012 г., 10,8% — в 2015 г. Установлено, что 58,7% подозреваемых лекарственных препаратов в 2012 г. и 47,5% — в 2015 г. было назначено с нарушением рекомендаций официальных инструкций. Основными видами «off-label» нарушений являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов, в возрасте, не разрешенном в инструкции, и при наличии противопоказаний к применению лекарственного средства. *Выводы.* Проведенное исследование подтверждает, что «off-label» назначения являются самостоятельным фактором риска развития нежелательных реакций. Показано, что анализ информации, собранной с помощью метода СС, позволяет выявлять проблемы безопасности применения лекарственных средств и разрабатывать рекомендации, которые могут заметно снизить риск осложнений фармакотерапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, лекарственные препараты, «off-label» назначения, спонтанные сообщения, фармаконадзор, фармакоэпидемиология

Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports

Titova A.R.^{1,2}, Asetskaia I.L.^{1,2}, Polivanov V.A.², Zyryanov S.K.¹

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Department of general and clinical pharmacology, Moscow

² — Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for the Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products» of Roszdravnadzor, Moscow

Abstract. *Purpose.* To study the structure of serious adverse drug reactions and «off label» drug use in children by means of analysis of the national pharmacovigilance database. *Materials and methods.* We analyzed 341 spontaneous reports about serious adverse reactions in children, submitted to the Russian pharmacovigilance database in 2012, and 467 suchlike spontaneous reports registered in 2015. *Results.* Children of preschool age have higher risk of medical therapy complications. Most frequently, skin (33,4% in 2012 and 38,7% in 2015) and organism as a whole (21,4 and 21,1%, respectively) were involved in the pathological process. Antimicrobial drugs for systemic use (43,5% in 2012 and 43,8% in 2015) and drugs for nervous system (25,1 and 26,1% respectively) often caused them. Unexpected serious adverse reactions accounted for 16,9% of all complications in children in 2012, 10,8% in 2015. It was established that 58,7% of suspected medicines in 2012 and 47,5% in 2015, the use of which was

associated with the development of serious complications in pharmacotherapy in children, were prescribed with deviations from the recommendations of approved prescribing drug information. The main types of «off-label» drug use were inappropriate indications, deviations from the recommended dosage regimen, the use of a drug in the age group of patients, wherein the drug has not been approved, and the use of a drug in the presence of contraindications to its use. *Conclusion.* Our research confirms that the practice of «off-label» drug use in children is an independent risk factor for developing adverse drug reactions. It is shown that the method of spontaneous reporting can help to identify the problems of drug safety and to develop recommendations for minimizing the risk of complications of pharmacotherapy in pediatric practice.

Keywords: children, drugs, off-label, drug use, spontaneous reports, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology

Автор, ответственный за переписку:

Титова Александра Романовна — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), специалист I категории Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ИМЦЭУАОСМП) Росздравнадзора, г. Москва; тел: +7 (917) 546-42-31; e-mail: alex-fedotova@yandex.ru

Актуальность исследования

Безопасность лекарственных препаратов (ЛП) является одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии. Изучение безопасности ЛП в дорегистрационных клинических исследованиях (КИ) ограничено, как правило, небольшим количеством пациентов и непродолжительным периодом лечения, поэтому после выхода препарата на рынок продолжается мониторинг его переносимости и безопасности, что обеспечивается функционированием системы фармаконадзора (ФН).

Дети относятся к особо уязвимой категории пациентов. Установлено, что в растущем организме ребёнка могут изменяться процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛП [1]. Вследствие этого осложнения лекарственной терапии у детей часто носят специфический характер и отличаются от профиля нежелательных реакций (НР) у взрослых [2, 3]. Для многих медикаментов отсутствуют лекарственные формы, разработанные специально для детей [4]. В настоящее время по этическим и экономическим причинам КИ ЛП с участием детей проводятся редко [5], в результате чего новые перспективные препараты часто имеют противопоказание для применения у детей и получение надёжных данных о безопасности фармакотерапии в детском возрасте затруднено.

Дефицит лекарственных препаратов, разрешённых к использованию у детей, вынуждает практикующих врачей педиатров прибегать к практике использования лекарственных средств (ЛС) с нарушением предписаний официально разрешённых инструкций. Исследования, проведённые в европейских странах, показали, что $\frac{1}{3}$ госпитализированных детей и до 90% новорождённых пациентов получают медикаменты не в соответствии с инструкцией [6]. При этом многие авторы отмечают, что с подобным применением ЛС чаще связано развитие НР [7, 8]. В России, по данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 г., более 50% ЛС в педиатрии назначается нерационально. При этом

каждая десятая детская госпитализация обусловлена нежелательной реакцией на ЛП [9].

С учётом приведённых данных становится очевидной необходимость более тщательной оценки безопасности применения лекарств в детской популяции, в том числе, назначенных «вне инструкции». В связи с тем, что общее число отечественных исследований, посвящённых изучению НР, возникающих у детей, в том числе при использовании ЛП «off-label», ограничено, анализ информации, внесённой в электронную национальную базу спонтанных сообщений (СС), приобретает особую актуальность и позволяет получить не только ценные сведения о безопасности ЛП при их применении в широкой клинической практике в целом, но и исследовать проблему применения ЛП «off-label».

Цель исследования

Изучить структуру серьёзных нежелательных реакций и «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений.

Материалы и методы исследования

Данное исследование было спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное. Объектом исследования выступали СС о серьёзных нежелательных реакциях (СНР) при применении ЛП у детей в возрасте до 18 лет, зарегистрированные в компьютерной базе данных подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора за периоды с 01.01.2012 по 31.12.2012 года и с 01.01.2015 по 31.12.2015 года. В исследование вошли первичные СС с учётом важной дополнительной информации, содержащейся в некоторых повторных извещениях; исключались дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определялась согласно пункту VI.B.2. Правил надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза [10].

Критериями СНР являлись: смерть ребенка, врождённые аномалии или пороки развития, угроза жизни, госпитализация или её продление, стойкая утрата трудоспособности и (или) инвалидность [11].

В работе использовалась классификация детского возраста Гундобина Н.П., согласно которой выделяют период новорожденности (до 4 нед), период грудного возраста (4 нед — 12 мес), преддошкольный период (1—3 года), дошкольный период (3—7 лет), младший школьный период (7—12 лет) и старший школьный период (12—17 лет) [12].

При установлении предвиденности/непредвиденности НР использовалось следующее определение: **непредвиденная НР (ННР)** — *нежелательная реакция организма... сущность, тяжесть или исход которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся ... в инструкции по применению лекарственного препарата* [11].

ННР, информация о которых отсутствует во всех инструкциях к препаратам с одним международным непатентованным названием (МНН) отнесены к группе «истинных».

Во вторую группу «условных» ННР выделены осложнения терапии, не упомянутые в инструкции к подозреваемому препарату с определённым торговым наименованием (ТН), но указанные в инструкциях референтного или других воспроизведённых ЛП.

В отдельную группу были выделены случаи, в которых при описании НР указывалась неэффективность медикамента, так как в настоящее время в утверждённых инструкциях по медицинскому применению ЛС неэффективность не описывается в разделе «Побочные эффекты», но данное понятие введено в терминологию нежелательных реакций ВОЗ [13].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием НР (СД ПСС «ЛП—НР») проводилась по шкале Наранжо (1981 г.) [14]. Все лекарственные препараты классифицировались согласно анатомо-терапевико-химической (АТХ) классификации ЛС (первый уровень) [15]. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с терминологией нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (WHO—ART) [16].

К «off-label» назначениям были отнесены следующие нарушения:

- использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции по медицинскому применению;
- назначение ЛС по незарегистрированным показаниям;
- использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- использование в дозах, отличных от указанных в инструкции ЛП, нарушение кратности и длительности применения;

- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- применение по неоговорённому в инструкции пути введения ЛП;
- нарушение целостности неделимой лекарственной формы;
- использование ЛП без предварительного введения пробной дозы.

Для верификации ННР, а также для выявления «off-label» назначений в качестве информационной базы официально утверждённых инструкций по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории РФ, использовался сайт государственного реестра лекарственных препаратов [17].

Результаты и их обсуждение

В 2012 г. в базу данных подсистемы «Фармаконадзор» поступило 13745 СС, из них 1415 сообщений (10,3%) содержали информацию о развитии НР у детей в возрасте до 18 лет. За 2015 г. в национальную базу поступило 23506 СС, из них 2563 извещения (10,9%) — о развитии НР у детей. В исследование вошло 392 (27,7% от СС о НР у детей) первичных СС о развитии СНР у детей за 2012 г. и 563 первичных СС (22,0%) за 2015 г. Дополнительно учитывались сведения, содержащиеся в 33 и 108 повторных извещениях, соответственно. После оценки СД ПСС «ЛП—НР» анализу подлежало 341 (87,0% от СС о СНР у детей) СС за 2012 г. и 467 (83,0%) СС за 2015 г. с высокой СД ПСС «ЛП—НР» (определённая, вероятная, возможная). В одном извещении могла содержаться информация о применении нескольких подозреваемых медикаментов и о развитии нескольких НР, поэтому количество проанализированных сообщений, ЛП и НР различалось.

Общая характеристика анализируемых спонтанных сообщений. Наиболее часто в качестве критерия серьёзности НР в СС выступала «госпитализация или её продление», в целом этот критерий указан в 254 СС (74,5%) в 2012 г., в 372 СС (79,6%) — в 2015 г. НР представляли угрозу жизни в 115 (33,7%) и в 124 (26,5%) случаях, соответственно. В 2012 г. зарегистрировано 11 СС (3,2%) с летальным исходом, в 2015 г. — 15 СС (3,2%). Только в 1-ом случае (0,3%) в 2012 г. НР привела к инвалидности ребёнка. Следует отметить, что в 40 СС в 2012 г. и в 41 СС в 2015 г. указывалось сразу более одного критерия серьёзности.

В 2012 г. поступило 164 (48,1%) СС о развитии СНР у пациентов женского пола, 172 (50,4%) СС — у пациентов мужского пола, в 5 случаях (1,5%) пол ребёнка не был указан. За 2015 г. поступило 229 (49,0%) СС о развитии НР у девочек, 222 (47,6%) — у мальчиков, пол ребёнка не указан в 16 СС (3,4%). Таким образом, по нашим данным, пол ребёнка не влияет на частоту развития СНР.

Согласно классификации, предложенной Гундобиным Н.П., СС по возрастным группам распределились следующим образом (табл. 1).

Меньшая доля СС о СНР у детей в возрасте до 4 нед, с нашей точки зрения, обусловлена тем, что врачи, занимающиеся лечением новорождённых, реже других педиатров информируют регуляторные органы ФН об осложнениях медикаментозной терапии. В других возрастных группах не выявлено существенных различий в количестве поступивших СС. При этом большинство НР за оба года зарегистрировано у детей, не достигших школьного возраста (58,7% — в 2012 г. и 56,9% — в 2015 г.).

В 2012 г. о развитии СНР у детей при оказании медицинской помощи в стационаре сообщалось в 162 СС (47,5%), на амбулаторном этапе — в 148 СС (43,4%); в 2015 г. — в 214 СС (45,8%) и в 185 СС (39,6%), соответственно. В 7% случаев (24 СС) в 2012 г. и в 7,7% (36 СС) СНР у детей развивались при применении ЛП без назначения врача. Самостоятельно родители применяли у детей жаропонижающие, обезболивающие препараты и медикаменты для симптоматического лечения респираторных заболеваний и кишечных инфекций. Нами зарегистрированы случаи, когда без врачебного назначения родители проводили лечение детей препаратами рецептурного отпуска, среди которых преобладали антибиотики (АБП). Также в базу данных поступили СС (n = 3 в 2012 г., n = 1 в 2015 г.) о развитии СНР при случайном употреблении детьми ЛП, в 5 СС

(2015 г.) указано об использовании детьми в возрасте от 12 до 16 лет ЛП с суицидальной целью. Описанные ситуации свидетельствуют об опасности применения ЛП у детей без врачебного назначения и контроля, а также о рисках для жизни при самостоятельном приёме ребенком медикаментов, находящихся дома в его доступности. Актуальность проблемы самолечения в нашей стране отмечают многие авторы [18, 19].

Структура серьёзных нежелательных реакций у детей. В 2012 г. в 341 СС содержалась информация о развитии 449 СНР, в 2015 г. — в 467 СС зарегистрировано 630 НР. Нами установлено, что большинство развившихся у детей СНР относятся к предвиденным: 72,6% — в 2012 г. и 77,9% — в 2015 г. Процент неэффективности от общего количества НР в 2012 г. составил 10,5%, в 2015 г. — 11,3% (табл. 2).

Проведённый нами анализ позволил выявить непредвиденные СНР у детей, удельный вес которых составил 16,9% в 2012 г., 10,8% — в 2015 г., при этом преобладали «истинные» ННР. Их число составило 64 (84,2% от числа всех ННР) и 58 (85,3%), соответственно. Схожие данные приводят итальянские исследователи — непредвиденные побочные эффекты фармакотерапии у детей составили 10% [20].

При анализе СС в 2012 г. было установлено, что в качестве подозреваемых в развитии НР ЛП у детей указано 382 медикамента из 13 классов АТХ, в 2015 г. — 516 ЛП из 12 классов. Распределение данных ЛП по АТХ-классификации отражено в табл. 3.

Распределение спонтанных сообщений по возрастным группам

Таблица 1

Возрастная группа	Возраст ребёнка	Количество СС, абс. (2012 г.)	Количество СС, % (2012 г.)	Количество СС, абс. (2015 г.)	Количество СС, % (2015 г.)
Период новорождённости	До 4 нед	6	1,8	10	2,1
Грудной возраст	С 4 нед до 12 мес	56	16,4	68	14,6
Преддошкольный возраст	От 1 до 3 лет	52	15,2	95	20,3
Дошкольный возраст	3—6 лет	86	25,2	93	19,9
Младший школьный возраст	7—11 лет	64	18,8	90	19,3
Старший школьный возраст	12—17 лет	77	22,6	111	23,8
Всего:	—	341	100,0	467	100,0

Распределение серьёзных нежелательных реакций по критерию предвиденность/непредвиденность

Таблица 2

Предвиденность / непредвиденность НР	Количество НР, абс. (2012 г.)	Количество НР, % (2012 г.)	Количество НР, абс. (2015 г.)	Количество НР, % (2015 г.)
Предвиденная	326	72,6	491	77,9
Непредвиденная	76	16,9	68	10,8
Неэффективность	47	10,5	71	11,3
Всего:	449	100,0	630	100,0

Таблица 3

Распределение лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии серьёзных нежелательных реакций у детей, согласно АТХ-классификации

Класс АТХ	Обозначение класса	Количество ЛП, абс. (2012 г.)	Количество ЛП, % (2012 г.)	Количество ЛП, абс. (2015 г.)	Количество ЛП, % (2015 г.)
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	13	3,4	32	6,2
Кровь и система кроветворения	B	10	2,6	14	2,7
Сердечно-сосудистая система	C	3	0,8	1	0,2
Дерматологические препараты	D	4	1,0	3	0,6
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,5	2	0,4
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,8	3	0,6
Противомикробные препараты системного действия	J	166	43,5	226	43,8
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	L	27	7,1	31	6,0
Костно-мышечная система	M	22	5,8	24	4,6
Нервная система	N	96	25,1	135	26,1
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	P	2	0,5	—	—
Дыхательная система	R	26	6,8	38	7,4
Прочие препараты	V	6	1,6	6	1,2
Нет	—	2	0,5	1	0,2
Всего:	—	382	100,0	516	100,0

Наиболее частой причиной развития СНР у детей являлись противомикробные ЛП для системного применения. Среди них лидируют АБП цефалоспоринового ряда — 57 назначений (14,9% от общего числа подозреваемых ЛП) в 2012 г. и 70 назначений (13,6%) в 2015 г., и АБП пенициллинового ряда — 25 (6,5%) и 40 (7,6%) назначений, соответственно. В 2015 г. зарегистрировано большое количество НР при использовании ЛП для иммунной профилактики инфекционных болезней — 69 назначений (13,4%).

На втором месте находятся препараты для лечения заболеваний нервной системы, в данной группе лидируют противоэпилептические ЛС (48 и 80 назначений, соответственно), а именно медикаменты с МНН вальпровая кислота (n = 29 в 2012 г. и n = 21 в 2015 г.). В 2015 г. также часто сообщалось о ЛП с МНН леветирацетам (33 назначения).

Схожую структуру подозреваемых в развитии НР лекарственных препаратов согласно АТХ-классифи-

кации демонстрируют результаты многих зарубежных исследований [21, 22].

Согласно нашему исследованию, у детей в патологический процесс преимущественно вовлекались кожные покровы (табл. 4). При этом чаще НР проявлялись в виде крапивницы (n = 56 — в 2012 г. и n = 71 — в 2015 г.), кожной сыпи (n = 36 и n = 99, соответственно) и ангионевротического отёка (n = 25 и n = 41, соответственно), и требовали госпитализации или её продления. Серьёзные кожные реакции, которые представляли угрозу для жизни, в СС регистрировались реже, к ним отнесены токсикодермия (n = 18 — в 2012 г. и n = 8 — в 2015 г.), синдром Стивенса-Джонсона (n = 6 в 2012 г.) и синдром Лайелла (n = 3 и n = 2, соответственно).

Общие расстройства организма в целом занимают второе место — среди них наиболее распространены неэффективность (n = 47 в 2012 г. и n = 71 в 2015 г.), лихорадочные синдромы (n = 22 и n = 21) и

Таблица 4

Распределение серьёзных нежелательных реакций у детей по системно-органным классам

Системно-органные классы НР	Количество НР, абс. (2012 г.)	Количество НР, % (2012 г.)	Количество НР, абс. (2015 г.)	Количество НР, % (2015 г.)
Поражения кожи и её придатков	150	33,4	244	38,7
Поражения скелетной мускулатуры	8	1,8	6	1,0
Диффузные поражения соединительной ткани	2	0,4	—	—
Нарушения функции центральной и периферической нервной системы	30	6,7	48	7,6
Нарушения функции вегетативной нервной системы	—	—	1	0,2
Расстройства зрения	3	0,7	3	0,5
Нарушения других видов чувствительности — осязания, обоняния, вкуса	1	0,2	1	0,2
Психические расстройства	10	2,2	9	1,4
Поражения желудочно-кишечного тракта	38	8,5	33	5,2
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	23	5,1	14	2,2
Метаболические расстройства и нарушения питания	4	0,9	1	0,2
Эндокринные расстройства	—	—	2	0,3
Основные сердечно-сосудистые расстройства	8	1,8	8	1,3
Нарушения частоты и ритма сердечных сокращений	10	2,2	7	1,1
Сосудистые (экстракардиальные) расстройства	1	0,2	2	0,3
Расстройства дыхательной системы	28	6,2	28	4,5
Поражения красной крови	4	0,9	4	0,6
Нарушения картины белой крови и ретикуло-эндотелиальной системы	7	1,6	4	0,6
Нарушения функции тромбоцитов и системы гомеостаза	9	2,0	10	1,6
Поражения мочевыводящей системы	4	0,9	7	1,1
Общие расстройства организма в целом	96	21,4	133	21,1
Нарушения, возникающие в месте введения лекарства	7	1,6	51	8,1
Поражения иммунной системы	5	1,1	14	2,2
Вторичные события	1	0,2	—	—
Всего:	449	100,0	630	100,0

различные шоковые состояния (n = 15 и n = 27). Наиболее часто отсутствие эффекта зафиксировано при использовании противоэпилептических лекарственных средств (n = 34 — в 2012 г., n = 52 — в 2015 г.) и противомикробных средств системного действия (n = 7 — в 2012 г., n = 3 — в 2015 г.).

Далее по частоте поражения органов и систем СНР у детей распределялись следующим образом в убывающем порядке: со стороны органов ЖКТ, нервной системы, дыхательной системы, со стороны печени и желчных путей.

В 2015 г. зарегистрировано 8,1% нарушений, воз-

никших в месте введения ЛП. НР данной группы заняли по частоте развития второе место (после поражений кожи) у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и проявлялись в большинстве случаев (44 из 51) местными поствакцинальными реакциями после введения профилактических вакцин в соответствии с «Национальным календарем профилактических прививок РФ».

Реакции со стороны кожных покровов и общие расстройства организма в целом указываются как наиболее частые НР ЛП многими зарубежными исследователями [2, 23].

Анализ спонтанных сообщений с выявленными «off-label» назначениями подозреваемых лекарственных препаратов. Проведённый анализ СС за 2012 г. выявил, что 208 (61%) детей из 341 получили хотя бы одно «off-label» назначение, в 2015 г. этот показатель составил 49% (229 детей из 467).

Также установлено, что в 2012 г. 224 (58,7%) из 382 подозреваемых ЛП, указанных в СС, применялись у детей с нарушениями инструкций по медицинскому применению. В 2015 г. «off-label» было назначено 245 (47,5%) из 516 подозреваемых медикаментов. Без нарушений официальных рекомендаций было назначено около трети ЛП (табл. 5).

Оценить правильность назначения некоторых медикаментов не представлялось возможным ввиду отсутствия в сообщениях такой необходимой информации, как масса тела ребёнка, доза назначаемого медикамента или показание к назначению ЛП.

Далее нами был проведён расчёт количества осложнений, развившихся у детей при применении ЛП в соответствии с рекомендациями инструкций и «вне инструкции». На этом этапе из анализа были исключены НР, развившиеся при использовании ЛП, правильность назначения которых сложно оценить (n = 48 — в 2012 г. и n = 128 — в 2015 г.). Было установлено, что при назначении ЛП «off-label» СНР развивались чаще, чем при правильном их использовании (68,6 против 31,4% в 2012 году и 57,6 против 42,4% в 2015) — см. табл. 6.

Большинство ЛП, назначенных с нарушениями за оба года, относятся к противомикробным препаратам системного действия (n = 102, 45,5% от общего числа ЛП, назначенных «off-label» в 2012 г.; n = 99, 40,4% — в 2015 г.) и медикаментам для лечения заболеваний нервной системы (46; 20,6 и 70; 28,6%). Более подробно структура ЛП, применяемых у детей «вне инструкции», представлена нами в опубликованной статье 2016 г. [24]. Схожие результаты приводят другие авторы [25, 26].

В 11 из 13 АТХ-классов ЛП в 2012 г. и в 6 из 12 — в 2015 г. процент «off-label» назначений составлял 50% и выше. Самые высокие показатели в 2012 г. отмечены в группах препаратов для лечения заболеваний крови и системы кроветворения и ЛС, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ — 80% и 77%, соответственно, самый низкий — в группе гормональных ЛП для системного назначения (33,3%). В 2015 г. наибольшая доля «off-label» назначений зарегистрирована в группах ЛС, влияющих на мочеполовую систему и половые гормоны, и ЛП для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы — 100% для обоих классов, без ошибок были назначены медикаменты группы гормональных ЛС для системного назначения и препараты класса V (прочие препараты).

По данным анализа СС в 2012 году при применении 224 ЛП было допущено 296 «off-label» нарушений, в 2015 году при применении 245 ЛП — 303 «off-label» назначения. Классификация выявленных «off-label» назначений представлена в табл. 7.

Таблица 5

Варианты назначений лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии серьёзных нежелательных реакций у детей

Группа ЛП	Количество ЛП, абс. (2012 г.)	Количество ЛП, % (2012 г.)	Количество ЛП, абс. (2015 г.)	Количество ЛП, % (2015 г.)
ЛП, назначенные без нарушений	117	30,6	174	33,7
ЛП, назначенные с 1 нарушением	165	43,2	194	37,6
ЛП, назначенные с 2 и более нарушениями	59	15,5	51	9,9
ЛП, правильность назначения которых сложно оценить	41	10,7	97	18,8
Всего:	382	100,0	516	100,0

Таблица 6

Количество серьёзных нежелательных реакций при анализируемых вариантах назначений лекарственных препаратов детям

Группа ЛП	Количество НР, развившихся при применении ЛП, абс. (2012 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, % (2012 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, абс. (2015 г.)	Количество НР, развившихся при применении ЛП, % (2015 г.)
ЛП, назначенные без нарушений	126	31,4	213	42,4
ЛП, назначенные с нарушениями	275	68,6	289	57,6
Всего:	401	100,0	502	100,0

Виды нарушений предписаний инструкций

«Off-label» назначение	Количество, абс. (2012 г.)	Количество, % (2012 г.)	Количество, абс. (2015 гг.)	Количество, % (2015 г.)
Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям	66	22,3	67	22,1
Назначение в дозах, превышающих рекомендованные	61	20,6	32	10,6
Использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции	48	16,2	61	20,1
Назначение в меньших дозах, чем официально рекомендованные	40	13,5	49	16,2
Нарушение кратности применения	35	11,8	42	13,9
Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению	27	9,1	22	7,3
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП	9	3,1	17	5,6
Использование ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы	6	2	3	1,0
Назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций	2	0,7	1	0,3
Нарушение целостности неделимой лекарственной формы	2	0,7	9	2,9
Всего:	296	100,0	303	100,0

Применение ЛС по незарегистрированным показаниям отмечалось чаще других видов «off-label» назначений как в 2012, так и в 2015 годах. В большинстве случаев такое нарушение встречалось при применении противомикробных ЛС. Преимущественно речь идёт об использовании АБП в терапии неосложнённой острой респираторной вирусной инфекции у детей. Таких назначений было 26 (39,4% от числа нарушений данного вида) в 2012 г. и 16 (23,9%) в 2015 г. Подобное использование АБП является не только неэффективным [27], но и, как подтверждает наше исследование, опасным, приводя в ряде случаев к развитию СНР, в том числе представляющих угрозу для жизни ребенка (анафилактический шок, синдром Лайелла, Стивенса—Джонсона).

В СС за 2012 г. нами выявлено 27 случаев (9,1% от общего числа «off-label» нарушений) назначений ЛП детям при наличии противопоказаний к приёму медикамента, в 2015 г. зарегистрировано 22 подобных нарушения (7,3%). Чаще всего ($n = 24$; 88,9% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; $n = 20$; 90,9% в 2015 г.) противопоказанием к использованию ЛС являлась информация о наличии в анамнезе аллергической реакции на подозреваемый препарат или препараты со сходной химической структурой, что свидетельствует о некачественном сборе анамнестических сведений. Другие противопоказания встречались гораздо реже.

Доля такого вида нарушения, как использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции, среди всех «off-label» назначений составила 16,2% ($n = 48$) в 2012 г. и 20,1% ($n = 61$) — в 2015 г. Чаще всего ($n = 16$, 33,3% в 2012 году; $n = 31$, 50,8%

в 2015 г.) с таким нарушением инструкции назначались противосудорожные препараты.

Следует обратить внимание на наличие существенных противоречий по разрешённому возрасту детей в инструкциях по медицинскому применению препаратов с разными ТН. Так, для препаратов с действующим веществом ламотриджин разрешённый возраст для приёма детьми колеблется от «старше 3-х лет» (ТН — «Ламиктал») до «старше 12 лет» (ТН — «Ламолеп», инструкции 2011 и 2015 г.). Подобные различия в информации приобретают особую актуальность в условиях, когда врач вынужден выписывать ЛП по МНН.

В меньших дозах, чем официально рекомендованные, чаще использовались АБП ($n = 20$, 50% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; $n = 20$, 40,8% в 2015 г.). При этом только в одном случае подобного применения ЛП зарегистрирована неэффективность антибактериальной терапии. За 2012 г. зарегистрировано 2 случая неэффективности бронхолитиков и 1 случай неэффективности противосудорожной терапии при приёме ЛП в более низких дозах, чем того требуют предписания официальных инструкций. Отсутствие эффекта от проводимой терапии зарегистрировано в 12 СС за 2015 г., в которых нами было установлено применение бронхолитиков ($n = 1$), иммуносупрессантов ($n = 1$) и противосудорожных средств ($n = 10$) в более низких дозах.

В дозах, превышающих официально рекомендованные, чаще назначались противомикробные средства ($n = 30$, 49,2% от числа нарушений данного вида в 2012 году; $n = 16$, 50% в 2015 году), а именно бета-лактамы антибиотики ($n = 19$ в 2012 году;

n = 12 в 2015 году). В 16 (26,2%) случаях в 2012 году с данным видом «off-label» нарушений назначались препараты для лечения заболеваний нервной системы, чаще антиконвульсанты (n = 12), в 5 случаях — противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты, в 4 случаях — противотуберкулёзные ЛС. В 2015 г. подобное нарушение регистрировалось также при использовании ЛП для лечения заболеваний респираторной системы (n = 5; 15,6%). В некоторых ситуациях нами отмечено, что именно использование высоких доз являлось основной причиной развития характерных СНР у детей.

Как правило, при нарушении кратности приёма медикамент назначался реже, чем того требует инструкция по медицинскому применению. Указанный вид «off-label» нарушений чаще касался применения противомикробных ЛС (n = 26, 74,3% от числа нарушений данного вида в 2012 г.; n=27, 64,3% в 2015 г.), преимущественно АБП цефалоспоринового ряда (n = 12 в 2012 году; n = 19 в 2015 году). Для некоторых АБП данного класса, в частности для ЛП с МНН цефтриаксон, нами выявлена различная информация о кратности введения медикамента, содержащаяся в инструкциях разных производителей.

Проведённый анализ выявил 13 (n = 5 в 2012 г.; n = 8 в 2015 г.) случаев неэффективности противосудорожной терапии при применении антиконвульсантов реже, чем рекомендовано в официально утверждённых инструкциях.

Нарушение пути введения зарегистрировано в 9 (3,1% от общего числа «off-label» нарушений) случаях применения подозреваемых ЛП в 2012 году — в 17 случаях (5,6%) — в 2015 году. Как правило, речь идёт о внутримышечном способе введения медикамента с МНН цефотаксим детям до 2,5 лет (n = 5 в 2012 году; n = 6 в 2015 году), при этом в абсолютном большинстве инструкций к данному препарату подобный путь введения противопоказан в указанном возрасте. 7 сообщений (n = 2 в 2012 году, n = 5 в 2015 году) содержат информацию о применении вакцин по неоговоренному в инструкции пути введения. Нарушение целостности неделимой твёрдой лекарственной формы выявлено нами в 2 сообщениях (0,7% от общего числа «off-label» нарушений) за 2012 год, в 9 (2,9%) — за 2015 год. Примером данного нарушения служат случаи, когда делились таблетки ЛП с ТН «Энкорат» (n = 5), «Энкорат Хроно» (n = 1) и «Вальпроевая кислота Сандоз» (n = 2) (МНН вальпроевая кислота), что запрещено официальной инструкцией.

Другие виды нарушений предписаний инструкций в нашем исследовании регистрировались значительно реже и рассматривались в ранее опубликованных статьях [28, 29].

Выводы

1. Анализ российской базы данных спонтанных сообщений о НР выявил, что о серьёзных осложнениях фармакотерапии сообщалось в 27,7% всех СС о НР у детей в 2012 году и в 22,0% — в 2015 году. Установлена высокая доля непредвиденных серьёзных нежелательных реакций у детей (16,9% НР в 2012 году и 10,8% НР в 2015 году), данные НР требуют дальнейшего тщательного изучения и контроля.
2. Чаще всего причиной развития СНР у детей являлись противомикробные препараты (43,5% в 2012 году и 43,8% в 2015 году) и медикаменты для лечения заболеваний нервной системы (25,1 и 26,1% соответственно). Преимущественно побочные эффекты лекарственной терапии у детей проявлялись нарушениями со стороны кожи (33,4% в 2012 году и 38,7% в 2015 году) и общими реакциями организма (21,4 и 21,1% соответственно). Большинство НР за оба периода зарегистрировано у детей, не достигших школьного возраста (58,7% в 2012 году и 56,9% в 2015 году).
3. 58,7% ЛП, вошедших в анализ в 2012 году, и 47,5% ЛП в 2015 году было назначено детям «вне инструкции». Хотя бы одно «off-label» назначение получили 61 и 49% детей соответственно в 2012 и 2015 годах. При назначении ЛП «off-label» СНР развивались чаще, чем при правильном их использовании (68,6% по сравнению 31,4% в 2012 году и 57,6% против 42,4% в 2015). Применение ЛП «вне инструкции» следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития НР.
4. Основными видами «off-label» нарушений у детей являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям (22,3% в 2012 году и 22,1% в 2015; из них назначений АБП в терапии неосложнённой ОРВИ — 39,4 и 23,9% соответственно), с нарушением дозовых режимов (45,9 и 40,7%), в возрасте, не разрешённом в инструкции (16,2 и 20,1%) и при наличии противопоказаний к применению ЛС (9,1% в 2012 году и 7,3% в 2015 году; из них назначений ЛП при наличии у ребёнка в анамнезе аллергии на подозреваемый ЛП или медикаменты сходной химической структуры — 88,9 и 90,9% соответственно).
5. Для минимизации рисков развития осложнений фармакотерапии у детей следует акцентировать внимание практикующих врачей — педиатров на следующих моментах:
 - нерациональность использования антибактериальных препаратов в терапии неосложнённой острой респираторной вирусной инфекции;
 - важность учёта возрастных ограничений при назначении ЛП;

- необходимость соблюдать рекомендованные режим дозирования и кратность применения ЛС;
 - важность учёта лекарственного анамнеза ребёнка с целью снижения риска развития аллергических реакций;
 - особенно тщательно следует оценивать безопасность фармакотерапии у детей дошкольного возраста.
6. Необходимо усилить работу по информированию родителей о возможных рисках развития серьёзных осложнений, связанных с применением ЛП у детей без врачебного назначения и контроля, а также при случайном приёме ребёнком медикаментов, находящихся дома в его доступности.
7. Система спонтанных сообщений является простым и доступным методом выявления и изучения проблем безопасности применения ЛП у детей, в том числе возникающих при использовании ЛС «off-label». Для повышения эффективности метода СС важно точное и профессиональное заполнение субъектами обращения ЛС утверждённой формы-извещения о НР.

Литература

1. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Медицинские новости, 2014; 11 (242): 6—12.
2. Blake K.V., Zaccaria C., Domergue F., La Mache E., Saint-Raymond A., Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs*. 2014;16(4):309—19.
3. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2:37—41.
4. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. М.: ГЭОТАР—Медиа. 2010; 624.
5. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(1): 6—14.
6. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf*. 2002;25(1):1—5.
7. Saiyed M.M., Lalwani T., Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (1): 45—53.
8. Bellis J.R., Kirkham J.J., Thiesen S., Conroy E.J., Bracken L.E., Mannix H.L., Bird K.A., Duncan J.C., Peak M., Turner M.A., Smyth R.L., Nunn A.J., Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013; 11: 238.
9. Давыдова В.М., Мансурова Г.Ш. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2012; 7 (62): 9—15.
10. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies, 2014. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf. (дата обращения: 20.10.2017).
11. Российская Федерация. Законы. Федеральный закон ¹ 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (принят Гос. Думой 24 марта 2010 года) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. (дата обращения: 27.10.2017).
12. Воронцов И.М., Мазурина А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб: Фолиант. 2009; 1008.
13. Meyboom R.H., Lindquist M., Flygare A.K., Biriell C., Edwards I.R. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Safety*. 2000; 23 (2): 95—99.
14. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30 (2): 239—45.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. Oslo, 2016 URL:https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf (дата обращения 20.10.2017).
16. The Uppsala Monitoring Centre, The WHO Adverse Reaction Terminology — WHO-ART. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. WHO-ART guide, 2014.
17. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения: 01.11.2017).
18. Вялых Н.А. Социологическая диагностика доступности медицинской помощи в современной России. Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология. 2015; 1 (29): 41—50.
19. Кулик В.В., Т.Г. Ковалева Т.Г., Кондрашова Н.Г. Исследование проблемы самолечения острых респираторных заболеваний у детей. Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал. 2011; 6 (22).
20. Carnovale C., Brusadelli T., Zuccotti G., Beretta S., Sullo M.G., Capuano A., Rossi F., Moschini M., Mugelli A., Vannacci A., Laterza M., Clementi E., Radice S.; MEAP Group. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13 Suppl 1: S1—8.
21. Rosli R., Ming L.C., Abd Aziz N., Manan M.M. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155385. doi: 10.1371/journal.pone.0155385.
22. Baniyasi S., Fahimi F., Shalviri G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102 (4): 408—11.
23. Aldea A., García Sánchez-Colomer M., Fernández Quintana E., García Sáiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68 (9): 1329—38.
24. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. *Качественная клиническая практика*. 2016; 4: 54—62.
25. Sonntag D., Trebst D., Kiess W., Kapellen T., Bertsche T., Kostev K. Off-label drug prescriptions among outpatient children and adolescents in Germany—a database analysis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138 (44): 2239—45.
26. Костылева М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2013.
27. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению. М.: Союз педиатров России. 2011; 211.
28. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глазюков С.В. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016; 6 (95): 75—84.
29. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глазюков С.В. Применение лекарственных препаратов «off-label» у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора*. 2017; 5: 32—40.