

# Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год

Титова А.Р.<sup>1</sup>, Асецкая И.Л.<sup>1,2</sup>, Поливанов В.А.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора, г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Резюме.** Цель. Изучить и сравнить общую структуру применения лекарственных препаратов у детей «вне инструкции» за 2012 и 2015 гг. на основе анализа национальной базы данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. *Материалы и методы.* Проведён сравнительный анализ 341 спонтанных сообщений о развитии серьёзных нежелательных реакций у детей, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г. и 467 таких спонтанных сообщений, зарегистрированных в 2015 г. Для верификации «off-label» назначений использовались утверждённые в РФ инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов. *Результаты.* Установлено, что 58,7% лекарственных препаратов в 2012 г. и 47,5% — в 2015 г., использование которых сопровождалось развитием у детей серьёзных осложнений фармакотерапии, было назначено с нарушением рекомендаций официальных инструкций. Наиболее часто в педиатрической практике «off-label» назначались противомикробные средства системного действия и препараты для лечения заболеваний нервной системы. Основными видами «off-label» нарушений являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов и в возрасте, не разрешённом в инструкции. *Выводы.* Проведённое исследование подтверждает известное положение о небезопасности практики использования у детей медикаментов «off-label». Показано, что метод спонтанных сообщений эффективен в изучении проблем безопасности лекарственных средств у пациентов детского возраста.

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

## The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012

Titova A.R.<sup>1</sup>, Asetskaia I.L.<sup>1,2</sup>, Polivanov V.A.<sup>1</sup>, Zyryanov S.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for the Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products» of Roszdravnadzor, Moscow

<sup>2</sup> — Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute, FGAOU VO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

**Abstract.** *Purpose.* To study and compare the structure of off-label drug use in children in 2012 and 2015 by means of analysis of the national pharmacovigilance database. *Materials and methods.* We conducted a comparative analysis of 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. Approved in the Russian Federation prescribing drug information was used to identify «off label» drug use. *Results.* 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. Systemic antimicrobial agents and drugs for the treatment of nervous system diseases were the most common groups of drugs prescribed off-label in pediatric practice. The main types of off-label violations were inappropriate indications, deviations from the recommended dosage regimen and the use of a drug in the age group of patients, wherein the drug has not been approved. *Conclusion.* Our research confirms, that the practice of off-label drug use in children is not safe. It is shown that spontaneous reporting is an effective method of study the problems of drug safety in children.

**Keywords:** children, drugs, «off label» drug use, spontaneous reports, pharmacovigilance

Автор, ответственный за переписку:

Титова Александра Романовна — 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» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора; 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1; тел.: +7 (917) 546-42-31; e-mail: alex-fedotova@yandex.ru

## Введение

В последние десятилетия в мировом здравоохранении особое внимание уделяется проблеме безопасности использования современных лекарственных средств (ЛС). Действительно, ни один лекарственный препарат (ЛП) не является полностью безопасным и имеет определённые риски развития нежелательных реакций (НР). По ряду причин дети относятся к особо уязвимой категории пациентов. Во-первых, в растущем организме ребёнка могут изменяться процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛП [1]. Кроме того, ЛС способны специфически влиять на когнитивное и физическое развитие, иммунную систему и половое созревание ребенка. Вследствие этого осложнения лекарственной терапии у детей часто носят специфический характер и отличаются от профиля нежелательных эффектов у взрослых [2–4]. Во-вторых, по этическим и экономическим причинам клинические исследования (КИ) ЛП с участием детей проводятся редко, в связи с чем ограничен арсенал лекарственных препаратов, разрешённых к использованию у пациентов детского возраста [2]. Вот почему в клинической практике врача педиатра особую актуальность приобретает проблема назначения ЛС с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций, обозначаемая термином «off-label drug use» или «применение «вне инструкций»» [5].

С учётом приведённых данных становится очевидной необходимость более тщательной оценки безопасности применения лекарств в детской популяции, в том числе, назначенных с нарушением официальных рекомендаций. Метод спонтанных сообщений (СС), основанный на добровольном или в соответствии с законодательными требованиями информировании специалистами здравоохранения официальных органов фармаконадзора о выявляемых нежелательных реакциях, позволяет выявлять проблемы безопасности, связанные с назначением ЛП в пострегистрационном периоде. Анализ информации, внесённой в электронную национальную базу данных спонтанных сообщений о НР, даёт возможность получить ценные сведения об осложнениях медикаментозной терапии при применении ЛС в широкой клинической практике в целом, а также исследовать проблему применения ЛП «off-label».

## Цель исследования

Изучить и сравнить общую структуру применения лекарственных препаратов у детей «вне инструкции» за 2012 и 2015 гг. на основе анализа национальной базы данных СС о нежелательных реакциях.

## Материалы и методы

Для решения поставленной цели методом ретроспективного анализа были изучены СС о развитии НР у детей в возрасте до 18 лет, поступившие в отечественную компьютерную базу данных подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора за 2012 и 2015 гг. Были отобраны сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) (определённая, вероятная, возможная), содержащие информацию о развитии серьёзных НР.

Степень достоверности причинно-следственной связи оценивалась по шкале Наранжо (1981 г.) [6].

Серьёзность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в редакции от 03.07.2016 г.

В работе использовалась анатомо-терапевтико-химическая классификация ЛС (АТХ) [7].

Распределение детей по возрастным группам проводилось в соответствии с классификацией, предложенной Н.П.Гундобиным, согласно которой выделяют период новорождённости (до 4 нед.), период грудного возраста (4 нед. — 12 мес.), дошкольный период (1 год — 3 года), дошкольный период (3–7 лет), младший школьный период (7–12 лет) и старший школьный период (12–17 лет) [8].

«Off-label» назначения классифицировались следующим образом: 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 данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП [4, 9]. К отдельным видам «off-label» назначений нами отнесены нарушение целостности твёрдой неделимой лекарственной формы и использование биологического препарата без предварительного введения пробной дозы в случаях, когда данные запреты/требования указаны в инструкции по медицинскому применению назначаемых медикаментов.

Для верификации «off-label» назначений использовались утверждённые в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, опубликованные на сайте государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10,0 для Windows. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В соответствии с указанными критериями было отобрано и проанализировано 341 СС, поступившее в базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г., и 467 СС, зарегистрированных в 2015 г.

Так как в одном извещении в качестве подозреваемого могли выступать сразу несколько ЛС, количество препаратов превышало число проанализированных СС (382 ЛП в 2012 г. и 516 ЛП — в 2015 г.).

По результатам проведённого анализа нами установлено, что в 2012 г. 224 (58,7%) из 382 подозреваемых ЛП, приведших к развитию серьёзных НР у детей, назначались с нарушениями инструкций по медицинскому применению. Следует отметить, что при использовании 165 ЛП (43,2%) было выявлено одно «off-label» нарушение, а назначение 59 ЛП (15,5%) сопровождалось сразу несколькими нарушениями. Без нарушений официальных инструкций были назначены менее трети ЛП (30,6%). В 2015 г. «off-label» было назначено 245 (47,5%) из 516 подозреваемых медикаментов, ответственных за развитие серьёзных НР у детей. При этом 194 ЛП (37,6%) назначены с одним «off-label» нарушением, а 51 ЛП (9,9%) — с несколькими нарушениями. Лишь треть

ЛП (33,7%) назначена без нарушений официальных рекомендаций (табл. 1). Оценить правильность назначения некоторых медикаментов (41 — в 2012 г., 97 — в 2015 г.) не представлялось возможным ввиду отсутствия в сообщениях такой необходимой информации, как масса ребёнка, доза и показание к назначению ЛП, путь его введения; в некоторых случаях в извещениях отсутствовали данные сразу по нескольким важным параметрам.

Таким образом, в 2015 г. получен несколько меньший процент назначений ЛП с нарушением инструкций по медицинскому применению — 47,5% по сравнению с 58,7% в 2012 году ( $p=0,0009$ ). Однако следует отметить, что качество сообщений, полученных в 2015 г., уступало качеству извещений, поступивших в базу данных в 2012 г. Об этом свидетельствует более высокий процент тех ЛП, правильность назначения которых невозможно было оценить из-за отсутствия важной информации в сообщениях (18,8% в 2015 г. против 10,7% в 2012 г.,  $p=0,0010$ , см. рис. 1).

В 2012 г. большинство назначенных с нарушениями ЛП, согласно классификации АТХ, относились к двум классам ЛС — противомикробным препаратам системного действия (102; 45,5%) и медикаментам для лечения заболеваний нервной системы (46; 20,6%).

Таблица 1

Варианты назначений подозреваемых ЛП в 2012 и 2015 гг.

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, правильность назначения которых сложно оценить	41	10,7	97	18,8
ЛП, назначенные с 1 нарушением	165	43,2	194	37,6
ЛП, назначенные с 2 и более нарушениями	59	15,5	51	9,9
Всего:	382	100,0	516	100,0

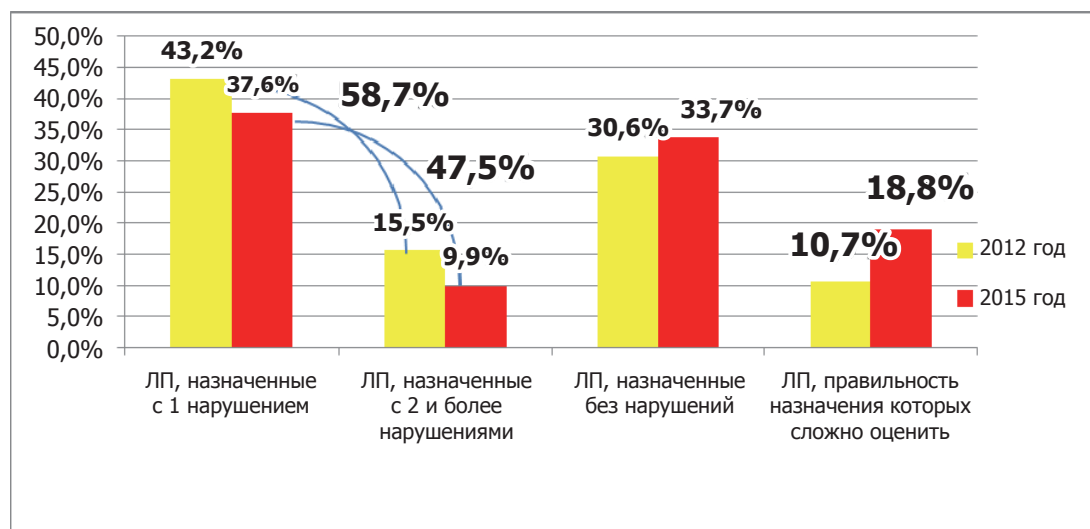


Рис. 1. Варианты назначений подозреваемых ЛП в 2012 и 2015 гг.

Структура ЛП, подозреваемых в развитии серьёзных НР у детей в 2012 г., в том числе назначенных не в соответствии с предписаниями официальных инструкций, согласно АТХ — классификации представлена в табл. 2.

Таким образом, в 2012 г. в 11 из 13 представленных групп ЛП доля выявленных «off-label» назначений составляла 50% и выше. Самые высокие показатели отмечены в группах препаратов для лечения заболеваний крови и системы кроветворения (класс В) и ЛС, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ (класс А) — 80% и 77%, соответственно, самый низкий — в группе гормональных препаратов для системного назначения (класс Н) — 33,3%.

Анализ, проведённый в 2015 г., также продемонстрировал, что большинство назначенных с наруше-

ниями ЛП, согласно классификации АТХ, относится к классу J (99; 40,4%) и классу N (70; 28,6%). При этом доля выявленных «off-label» назначений составила 50% и выше в 6 из 12 репрезентированных групп ЛП. Самые высокие показатели зарегистрированы для ЛС, влияющих на мочеполовую систему и половые гормоны (класс G) и препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (класс С) — 100% для обоих классов, без ошибок были назначены гормональные препараты для системного назначения (класс Н) и ЛС класса V (прочие препараты) (табл. 3).

Таким образом, структура ЛП, назначенных у детей «off-label» в 2012 и 2015 гг., незначительно различалась лишь в отношении доли нерегламентированного применения нескольких групп лечебных средств.

Таблица 2

Структура ЛП, назначенных с нарушениями инструкций, согласно АТХ-классификации (2012 г.)

Название класса ЛП по АТХ классификации	Код класса	Общее количество назначенных ЛП (абс.)	% от общего количества назначений	Количество ЛП, назначенных с нарушениями (абс.)	% от количества «off-label» назначений	% «off-label» назначений в группе
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	13	3,4	10	4,5	77,0
Кровь и система кроветворения	B	10	2,6	8	3,7	80,0
Сердечно-сосудистая система	C	3	0,8	2	0,9	66,7
Дерматологические препараты	D	4	1,0	3	1,3	75,0
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,5	1	0,4	50,0
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,8	1	0,4	33,3
Противомикробные препараты системного действия	J	166	43,5	102	45,5	61,4
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	L	27	7,1	17	7,6	63,0
Костно-мышечная система	M	22	5,8	15	6,7	68,2
Нервная система	N	96	25,1	46	20,6	47,9
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	P	2	0,5	1	0,4	50,0
Дыхательная система	R	26	6,8	15	6,7	57,7
Прочие препараты	V	6	1,6	3	1,3	50,0
Нет		2	0,5	0	0,0	0,0
Всего:		382	100,0	224	100,0	

Таблица 3

Структура ЛП, назначенных с нарушениями инструкций, согласно АТХ-классификации (2015 г.)

Название класса ЛП по АТХ классификации	Код класса	Общее количество назначенных ЛП (абс.)	% от общего количества назначений	Количество ЛП, назначенных с нарушениями (абс.)	% от количества «off-label» назначений	% «off-label» назначений в группе
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	32	6,2	21	8,6	65,6
Кровь и система кроветворения	B	14	2,7	5	2,0	35,7
Сердечно-сосудистая система	C	1	0,2	1	0,4	100,0
Дерматологические препараты	D	3	0,6	2	0,8	66,7
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,4	2	0,8	100,0
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,6	0	0,0	0,0
Противомикробные препараты системного действия	J	226	43,8	99	40,4	43,8
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	L	31	6,0	10	4,1	32,3
Костно-мышечная система	M	24	4,6	9	3,7	37,5
Нервная система	N	135	26,1	70	28,6	51,9
Дыхательная система	R	38	7,4	26	10,6	68,4
Прочие препараты	V	6	1,2	0	0,0	0,0
Нет	нет	1	0,2	0	0,0	0,0
Всего:		516	100,0	245	100,0	

Мы установили, что в 2012 г. при применении 224 ЛП было допущено 296 «off-label» нарушений, а в 2015 г. при назначении 245 ЛП — 303. Классификация выявленных нарушений представлена в табл. 4.

При этом, структура самих «off-label» назначений за оба года достоверно не различалась (во всех группах  $p > 0,05$ ; рис. 2).

В 2015 г. несколько чаще препараты назначались в меньших дозах, чем того требуют официальные предписания, тогда как в 2012 г. преобладало превышение рекомендованных доз. Известно, что выбор оптимального дозового режима ЛП во многом определяет его эффективность и безопасность фармако-терапии. Так, использование низких доз часто сопровождается неэффективностью проводимой терапии, а высоких — повышает риски развития нежелательных реакций, что особенно актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Важно отметить, что в нашем исследовании изучались случаи развития серьезных НР у детей, и в совокупности

выявленные нарушения дозового режима и способов применения ЛП составили более половины всех «off-label» назначений (51,7% в 2012 г. и 50,2% в 2015 г.). С нашей точки зрения, практическим врачам следует более внимательно относиться к соответствующим разделам инструкций по применению ЛП, особенно когда речь идет о лечении детей.

Отдельные виды «off-label» назначений за 2012 г. более подробно рассмотрены нами в статье, опубликованной в журнале «Педиатрия» имени Г.Н. Сперанского в 2016 г. [10], за 2015 г. — обсуждаются в статье, которая принята к публикации в журнал «Вестник Росздравнадзора».

Возрастная структура педиатрических пациентов в нашей работе за два изучаемых года представлена в табл. 5 и 6.

Как видно из представленных в табл. 5, 6 данных, по сравнению с 2012 г. в 2015 г. процент детей, получивших «off-label» назначения, оказался достоверно ниже (49,0% и 61%, соответственно,  $p = 0,0008$ ), что

Таблица 4

Виды нарушений предписаний официальных инструкций

«Off-label» нарушение	Количество нарушений, абс. (2012 г.)	Количество нарушений, % (2012 г.)	Количество нарушений, абс (2015 г.)	Количество нарушений, % (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 разрешенном 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
Использования ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы	6	2,0	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

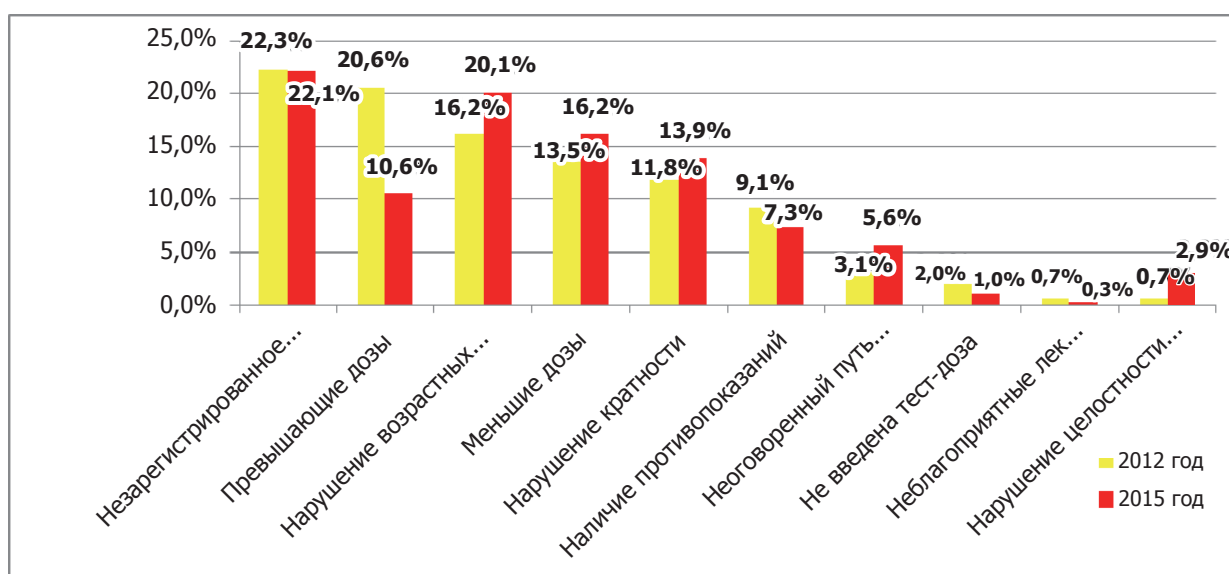


Рис. 2. Структура «off-label» назначений за 2012 и 2015 гг.

согласуется с более низким общим процентом ЛП, назначенных с нарушениями в 2015 г. Однако при этом следует учитывать проблему качества СС, которая обсуждалась выше.

В то же время, при расчёте количества «off-label» нарушений на одного ребёнка в разных возрастных группах, нами не было выявлено существенных различий. Самым высоким данный показатель оказался в группе новорождённых в 2015 г., но ограниченное количество СС для этой возрастной категории не позволяет делать окончательных выводов и требует дальнейшего изучения.

Обсуждение полученных результатов

Проблема «off-label» применения ЛП широко обсуждается во всем мире. По данным многих зарубежных исследований, практика назначений ЛП с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций в педиатрической популяции широко распространена, и количество таких назначений может достигать 50%, а по некоторым данным и 80% [11]. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, совпадают с приведённой статистикой.

Таблица 5

Распределение детей с «off-label» назначениями ЛП по возрастным периодам в 2012 г.

Возрастной период	Число детей, абс.	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (абс.)	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (%)	Количество «off-label» назначений (абс.)	Количество «off-label» назначений на 1 ребёнка
0—4 недели	6	4	66,7	5	1,3
1 мес. — 1 год	56	39	69,7	66	1,7
1—3 года	52	38	73,1	61	1,6
3—7 лет	86	50	58,4	65	1,3
7—12 лет	64	31	48,4	36	1,2
12—17 лет	77	46	59,7	63	1,4
Всего:	341	208	61,0	296	1,4

Таблица 6

Распределение детей с «off-label» назначениями по возрастным периодам в 2015 г.

Возрастной период	Число детей, абс.	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (абс.)	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (%)	Количество «off-label» назначений (абс.)	Количество «off-label» назначений на 1 ребёнка
0—4 недели	10	4	40,0	8	2,0
1 мес. — 1 год	68	31	45,6	42	1,4
1—3 года	95	43	45,3	54	1,3
3—7 лет	93	45	48,4	57	1,3
7—12 лет	90	52	57,8	72	1,4
12—17 лет	111	54	48,6	70	1,3
Всего:	467	229	49,0	303	1,3

По мнению многих авторов, проблема «off-label» назначений у детей во многом связана с тем, что в мире проводится ограниченное количество педиатрических КИ, как следствие, не велико число ЛП, одобренных для применения детьми. Развивая практику проведения клинических исследований с участием детей, США (FDA) и Европейский Союз (EMA) поэтапно (с 1997 по 2007 г.) разрабатывали нормативную правовую базу, обязывающую производителей лекарственных препаратов проводить клинические испытания в детской популяции, если планируется их последующее применение у данной категории пациентов [12]. Однако, несмотря на предпринимаемые меры регуляторных органов США и ЕС по увеличению числа клинических исследований в детской популяции, количество их по-прежнему ограничено. Это связано, в том числе, и с тем, что решение об участии ребенка в клиническом исследовании принимают его родители.

В работе J.Cornu и соавт. отмечено, что частота использования нелегализованных препаратов и число «off-label» назначений до и после принятия регуляторных мер значительно не изменились [13]. А по данным финских авторов, количество назначений препаратов «off-label» с годами не только не снижается, но и прогрессивно растёт [14].

В Российской Федерации, согласно пункту 5 статьи 43 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», проведение клинических исследований в педиатрии носит рекомендательный характер и возможно «только если такое исследование необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если его целью является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей». Поэтому закономерны полученные в ходе нашего исследования высокие проценты ЛП, назначенные у детей с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций. Достоверное снижение данного показателя с течением времени (с 2012 по 2015 г.) следует оценивать с учётом отмеченного снижения качества получаемых сообщений (более высокого процента подозреваемых ЛП, правильность применения которых в 2015 г. оценить не удалось).

По нашим результатам большинство ЛП, назначенных с нарушениями, относятся к противомикробным средствам системного применения и медикаментам, используемым в терапии заболеваний нервной системы.

По данным зарубежных и отечественных коллег, антибактериальные препараты в отношении «off-

label» назначений уже на протяжении нескольких лет занимают лидирующее положение [15, 16]. Однако в литературе встречаются исследования, демонстрирующие несколько отличающиеся результаты. Например, согласно материалам французского коллектива авторов, наибольшее количество назначений с нарушением инструкции по применению у детей зарегистрировано для ЛП, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ [17], а, по данным австралийских авторов, по количеству «off-label» назначений лидируют не противомикробные средства, а препараты для лечения заболеваний нервной системы [18].

Структура «off-label» назначений, полученная в ходе нашего анализа, также согласуется с результатами других исследователей. Так, во многих работах установлено, что среди нерегламентированных назначений наиболее часто регистрируется использование препаратов по незарегистрированным показаниям [19, 20]. По данным французских авторов, лидерами среди «off-label» назначений являются такие нарушения, как назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, использование медикамента в более низкой дозе, чем рекомендуемая в инструкции по медицинскому применению, назначение препарата в превышающей дозе и нарушение возрастных ограничений [21]. Подобная структура «off-label» назначений выявлена и в нашем исследовании.

Многие исследователи отмечают, что применение ЛП «вне инструкции» чаще регистрируется у детей периодов новорожденности и грудного возраста [19, 22]. Однако приводятся и другие данные. Так, согласно результатам исследования, проведенного на Мальте, риску назначения препаратов «off-label» больше подвержены дети в возрасте от 1 мес. до 2 лет [23], в США — дети от 1 года до 5 лет [24]. Результаты нашего исследования пока не позволяют однозначно выделить группу детей, наименее защищенную в отношении назначений ЛП не в соответствии с утвержденными рекомендациями. Для решения этой и других проблем, связанных с безопасностью

лекарственной терапии в педиатрии, необходимо продолжить работу по анализу информации, поступающую в российскую базу данных СС о нежелательных реакциях.

### Выводы

1. Проведенный анализ показал, что **58,7%** ЛП в 2012 г. и **47,5%** ЛП в 2015 г., использование которых сопровождалось развитием у детей серьезных НР, было назначено с нарушением рекомендаций официально утвержденных инструкций по медицинскому применению. Это подтверждает известное положение, что «off-label» назначения следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития НР.
2. 61% детей в 2012 г. и 49% пациентов детского возраста в 2015 г., у которых зарегистрированы серьезные осложнения фармакотерапии, получили хотя бы одно «off-label» назначение, что также свидетельствует о небезопасности данной практики применения ЛС.
3. В нашем исследовании наиболее часто у детей «off-label» назначались противомикробные лекарственные препараты системного действия и ЛС для лечения заболеваний нервной системы.
4. В ходе сравнительного анализа информации, полученной за 2012 и 2015 гг., нами не выявлено существенных различий в структуре назначений ЛП «вне инструкции». Основными видами «off-label» нарушений у детей являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов и в возрасте, не разрешенном в инструкции.
5. Метод спонтанных сообщений эффективен в выявлении и изучении структуры «off-label» назначений, что особенно актуально для детской популяции. Необходимо и далее совершенствовать систему национального фармаконадзора, что позволит обеспечить более эффективное и безопасное использование ЛП, в том числе в широкой педиатрической практике.

### Литература

1. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Медицинские новости, 2014; 11 (242): 6—12.
2. Тополянская С.В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 75: 6—10.
3. 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 Aug; 16 (4): 309—19.
4. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2: 37—41.
5. Решение совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» URL:[https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd\\_%2021112016\\_87](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_%2021112016_87) (дата обращения 10.03.2017).
6. 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.
7. 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](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf) (дата обращения 09.03.2017)].
8. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. — СПб: Фолиант, 2009. — 1008 с
9. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Ведомости НИЦЭСМП. 2012; 3: 23—27.



10. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глаголев С.В. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 75—84.
11. Грацианская А.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. *Заместитель главного врача*. 2012; 8.
12. 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.
13. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussi?res J.F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 Jul-Aug; 20 (4): 316—28.
14. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr; 39 (2): 144—53.
15. Ekins-Daukes S, Helms P.J, Simpson C.R, Taylor M.W, McLay J.S. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jul; 60 (5): 349—5.
16. Костылева М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2013.
17. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann J.F, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec; 37 (6): 1222—7.
18. Czarniak P, Bint L, Favi? L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PLoS One*. 2015 Mar 10; 10 (3): e0120630. doi: 10.1371/journal.pone.0120630.
19. Jobanputra N, Save S.U, Bavdekar S.B. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (3): 113—21.
20. Goločorbin Kon S, Iliković I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl*. 2015 Jan-Feb; 68 (1—2): 35—40.
21. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, Montastruc J.L, Lapeyre-Mestre M. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. 2015 Jan; 135 (1): 49—58.
22. Berdkan S, Rabbaa L, Hajj A, Eid B, Jabbour H, Osta N.E, Karam L, Khabbaz L.R. Comparative Assessment of Off-label and Unlicensed Drug Prescriptions in Children: FDA Versus ANSM Guidelines. *Clin Ther*. 2016 Aug; 38 (8): 1833—44.
23. Ellul I.C, Grech V, Attard-Montalto S. Paediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilisation study. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (3): 123—34.
24. Czaja A.S, Reiter P.D, Schultz M.L, Valuck R.J. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 May-Jun; 20 (3): 186—96.