

# РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ НА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ ИХ НАЗНАЧЕНИЯ С НАРУШЕНИЯМИ ПРЕДПИСАНИЙ ИНСТРУКЦИЙ (OFF-LABEL)

<sup>1</sup> Е.О. Журавлева, <sup>2</sup> В.А. Поливанов

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

2 – Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального  
использования лекарственных средств Росздравнадзора

*Резюме:* В статье представлены результаты ретроспективного анализа сообщений о случаях нежелательных реакций на психофармакологические лекарственные средства с целью выявления случаев их назначения с нарушениями предписаний инструкций (off-label).

*Ключевые слова:* безопасность лекарственных средств, психофармакология, нарушения предписания инструкций, ретроспективный анализ.

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REPORTS ON PSYCHOPHARMACEUTICALS DRUGS SAFETY TO IDENTIFY CASES OF OFF-LABEL

<sup>1</sup> E.O. Zhuravleva, <sup>2</sup> V.A. Polivanov.

1 – Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

2 – Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products, Roszdravnadzor of the Russian Federation, Moscow

*Abstract:* The article presents the retrospective analysis of reports on psychopharmaceuticals drugs safety to identify cases of off-label.

*Keywords:* drug safety, psychopharmaceuticals, off-label, retrospective analysis.

**Введение.** Развитие фармацевтической промышленности во второй половине XX века способствовало появлению и широкому использованию серии новых групп лекарственных средств (ЛС), обладающих высокой фармакологической активностью.

По данным европейских и североамериканских авторов, приблизительно 80% визитов к врачу заканчивается назначением ЛС. Вместе с тем, наряду с терапевтическим действием применение ЛС может сопровождаться развитием серьезных нежелатель-

ных реакций (НР). Развитие подобных реакций является одной из важных проблем при использовании ЛС.

В основе НР на ЛС лежат различные механизмы, НР возникают с разной частотой, могут быть результатом влияния нескольких факторов и их взаимодействия [1].

НР на ЛС – реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации [2].

В проведенных исследованиях было показано, что тяжелые, подчас необратимые осложнения в результате лекарственной терапии развиваются у миллионов людей.

Увеличение риска развития побочных реакций происходит при сочетании применении нескольких ЛС, в группе риска также лица пожилого возраста, дети, беременные женщины.

Побочные реакции могут быть и следствием медицинских ошибок, самолечения, несоблюдения рекомендаций врача или инструкций по медицинскому применению.

По данным национальных комитетов по контролю побочных действий ЛС в разных странах мира, среди причин смерти побочные реакции занимают в среднем 5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, болезней легких и травм.

По отечественным данным, среди больных, находящихся в стационаре, в 17-30% случаев возникают НР на ЛС; у 3-14% из них это служит причиной более длительного пребывания в стационаре (по зарубежным источникам, этот показатель приближается к 50%) [3].

Пациенты, поступающие в стационары в связи с возникшими НР

на ЛС составляют 2,5-28% от общего числа госпитализированных пациентов [4]. Около половины серьезных НР можно было бы избежать. Такие случаи НР называются «предотвратимыми».

Одним из важных моментов для предотвращения развития НР является соблюдение предписаний инструкций, составленных и сформулированных на основании доклинических и клинических исследований, с рекомендациями по обеспечению безопасного применения ЛС.

Согласно п. 16 ч. 3 ст. 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», показания к применению ЛС, форма выпуска, дозировка, способ и условия приема устанавливаются в ходе клинических исследований и заносятся в инструкцию по применению препарата.

Отсутствие в инструкции по применению каких-либо показаний означает, что эффективность и безопасность препарата при этих показаниях не установлены.

Однако, случаи, когда лекарственные препараты назначаются и применяются вне официально одобренных показаний к применению (off-label), на сегодняшний день являются глобальной проблемой фармакотерапии.

Установлено, что частота не рекомендованных назначений может достигать 70% от общего числа всех назначений ЛС при лечении пациентов в стационаре и 25-30% от общего числа всех назначений ЛС при оказании лекарственной помощи в амбулаторных условиях [5].

Фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о повышении риска развития НР при назначениях off-label.

В 1997 г. FDA дала следующее определение off-label – «применение

по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции».

Вопрос применения остается спорным: когда и при каких обстоятельствах можно и следует применять лекарственные средства вне предписаний медицинских рекомендаций?

Очевидны факты, что некоторые медицинские ситуации требуют иногда нестандартного подхода к лечению, что может повлечь за собой новые риски в развитии неблагоприятных побочных реакций.

В настоящее время в Российской Федерации нет законов и иных нормативно-правовых документов, регламентирующих применение ЛС вне инструкций по медицинскому применению.

Следовательно, назначение и использование препаратов должно осуществляться строго в рамках инструкции, рекомендованной производителем.

В России не проводилось масштабных исследований для изучения частоты назначений психофармакологических ЛС с нарушением предписания инструкций.

Поэтому данное исследование, носящее долгосрочный характер, было инициировано с целью заполнения «пробелов» в области лекарственных осложнений при off-label назначениях ЛС в нашей стране.

В его задачи входит проведение анализа Федеральной базы данных НР на ЛС. Первые результаты и выводы были опубликована в первом номере журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор» за 2012 г.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения на планете сегодня живет более 450 миллионов людей, страдающих психическими забо-

леваниями – психическим заболеванием страдает каждый 4-5-й житель планеты.

К 2020 г. ситуация только ухудшится: будет болен каждый 3-й. Основную долю этой патологии будут составлять пограничные состояния.

Психические расстройства являются весомой причиной утраты здоровых лет жизни в связи с инвалидностью, а также более трагических последствий – самоубийства.

Самоубийства – ведущая причина смерти среди молодых людей, она занимает второе место в возрастной группе 15-35 лет (после дорожно-транспортных происшествий).

Учтенная распространенность психических расстройств в Российской Федерации составляет более 4 миллионов человек или 2 951,0 на 100 000 человек населения.

Возможные фактические значения этих показателей значительно выше.

Среди всех обращающихся за медицинской помощью в медицинские организации первичной медико-санитарной и специализированной помощи (исключая психиатрические) доля лиц с психическими расстройствами достигает 30-50%.

Около 11,3% нуждающихся в квалифицированной психиатрической помощи в течение первых двух лет заболевания не получают ее и безуспешно лечатся у других специалистов [6].

Современная клиническая психиатрия обладает большим арсеналом психотропных ЛС, появляются новые препараты, обладающие хорошим терапевтическим действием и относительно небольшой выраженностью НР по сравнению с классическими психотропными препаратами, применяемыми психиатрами на протяжении многих лет.

Однако, психофармакологические ЛС все также можно отнести к «опасным» препаратам, вызывающими целый ряд серьезных тяжелых осложнений.

В связи с высокой частотой развития НР при использовании психотропных ЛС стал актуальным вопрос о частоте применения этих препаратов off-label.

В данной статье приводятся сравнительные данные анализа сообщений о НР при назначении психотропных препаратов с нарушением предписаний инструкций за первые полугодия 2012 г. и 2013 г.

**Результаты исследования.** Всего за указанный временной интервал было проанализировано 13117 сообщений, поступивших в Федеральную базу данных НР на ЛС.

Из них 772 сообщения – о случаях развития НР при применении психотропных ЛС.

Из этого количества было выявлено 41 сообщение с нарушением предписаний инструкций в 2012 г. и 43 сообщения в 2013 г.

Сравнительные данные за первые полугодия 2012 г. и 2013 г. представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительные данные за первые полугодия 2012 г. и 2013 г.

Показатели	I-е полугодие 2012 г.	I-е полугодие 2013 г.
Количество сообщений, поступивших в Федеральную базу данных НР на ЛС за отчетные периоды	6086	7031
Количество сообщений, о случаях НР при применении психофармакологических ЛС	359	413
Количество сообщений о случаях нарушения предписаний инструкции при применении психофармакологических ЛС	41 (+ 61 случай на Коаксил)	43
Количество сообщений о случаях НР, в которых психофармакологические ЛС были указаны в качестве сопутствующей терапии	82	81

Наибольшее количество случаев применения препаратов с нарушением рекомендаций инструкций по медицинскому применению (табл. 2) наблюдалось в группе противоэпилептических средств (37% из общего количество сообщений за 2012 г., и 35% за 2013 г.), доля нейролептических ЛС составила 23% в обеих группах сравнения, на третьем месте по

числу случаев нарушений предписаний инструкций в 2012 г. - класс транквилизаторов (19%), в 2013 г. это место заняли ноотропные ЛС (16%).

Количество сообщений о случаях НР, связанных с нарушением предписаний инструкции и количество ЛС не совпадают ввиду того, что в одном случае нарушения касались одного и более подозреваемых препаратов.

Таблица 2. Распределение ЛС, назначенных с нарушением предписаний инструкции, по фармакологическим группам

Фармакологические группы ЛС	Количество сообщений о случаях off-label	
	2012 г.	2013 г.
Противоэпилептические ЛС	15	15
Нейролептики	9	10
Транквилизаторы	8	5
Антидепрессанты	5 (+ 61 случай на Коаксил)	4
Ноотропные ЛС	3	7
Снотворные ЛС	1	3
Другие нейротропные ЛС	1	1
Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико-, и наркомании	0	1
Нормотимики		1
Итого:	42 (+ 61 случай на Коаксил)	47

Степень достоверности причинно-следственной связи между НР и применением ЛС во всех отобранных сообщениях была оценена как «высокая» [7].

ЛС данных групп применялись по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозировки, взаимодействии двух препаратов, не разрешенных для совместного применения.

В сообщениях часто приводились сведения о развитии целого ряда НР, поэтому количество выявленных НР и количество полученных сообщений не совпадают.

Основная часть НР, о которых было сообщено за оба периода сравнения, относилась к НР типа «А» (НР, обусловленные фармакологическими свойствами и токсичностью самого ЛС или его метаболитов), остальные НР относились к типу «В» (НР иммуноаллергической природы, генетически детерминированные НР).

Доля серьезных НР, развившихся в результате «off-label» применения составила 30% и 28% соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Распределение по типам нежелательных реакций

Количество сообщений за I-е полугодие	Общее количество случаев НР (число)	Реакции типа «А»	Реакции типа «В»	Количество сообщений о случаях серьезных НР
2012 г. – 41 (+ 61 сообщение на Коаксил)	72	59 (82%)	13 (18%)	21 (исключая все случаи на Коаксил)
2013 г. – 43	75	67 (89%)	8 (11%)	21



В результате анализа сообщений, в которых сообщалось о назначении ЛС с применением «off-label» за 2013 г. было отмечено 2 случая с летальным исходом, 2 случая интранатальной гибели плода, и один случай прерывания беременности по медицинским показаниям ввиду развития врожденных пороков.

Было отмечено, что в одном сообщении могло быть сразу несколько видов нарушений off-label применения ЛС.

Как видно из таблицы 3, наибольшее количество нарушений за первое полугодие 2012 г. было связано с неадекватным дозированием ЛС.

В-основном это касалось группы противоэпилептических ЛС.

Основу составили препараты вальпроевой кислоты. Нарушался режим титрования ЛС, начальные дозировки препарата превышали рекомендуемые в 2-3 раза, у пациентов отмечалось учащение и утяжеление

приступов эпилепсии, что часто оценивалось врачом как неэффективность препарата.

Необоснованно высокие дозировки могут спровоцировать парадоксальный фармакодинамический эффект антиковульсантов – аггравацию эпилепсии, выражающуюся в отягощении эпилептических приступов, появлении новых видов приступов.

Этот эффект носит обратимый характер при отмене или снижении дозы противоэпилептического препарата.

В инструкции по медицинскому применению ЛС вальпроевой кислоты рекомендовано определение уровня препарата в плазме крови, как дополнение к клиническому наблюдению, когда эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на побочные эффекты.

Данные о НР при проведении клинических исследований ЛС отсутствуют.

Таблица 4. Виды нарушений предписаний инструкции

Виды нарушений предписаний инструкции	Количество сообщений о случаях НР	
	2012 г.	2013 г.
Неадекватное дозирование ЛС	21	6
Применение по незарегистрированному показанию	6	12
Применение ЛС не разрешенного в данном возрасте	1	3
Взаимодействие ЛС	6	10
Нарушение рекомендованной длительности терапии ЛС	3	4
Неверный путь введения ЛС	1	1
Злоупотребление ЛС	61 (на Коаксил)	0
Прием психофармакологических ЛС во время беременности, повлекшие смерть или развитие пороков у плода	3	4
Случайный прием ЛС ребенком	3	0
Прием противопоказанных ЛС при данном соматическом заболевании или повышенной чувствительности к препарату	-	2
Итого:	44 (+61)	45

В группе НР следует особо отметить случаи преднамеренной передозировки психотропными ЛС с целью суицида.

Среди них – 2 сообщения о случаях применения антидепрессанта «Феварин» (МНН Флувоксамин), из них один случай с летальным исходом.

Также отмечено 9 сообщений, содержащих информацию о передозировке транквилизатором «Феназепам» (МНН Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин).

Описанные случаи стали причиной угрозы жизни пациентов. В этих случаях осталось неизвестным, принимался ли «Феназепам» ранее для стабилизации психического здоровья по рекомендации врача.

В первом полугодии 2013 г. большая часть сообщений касалась применения ЛС по незарегистрированным показаниям.

Среди них – сообщение на нормотимик «Седалит» (МНН Лития карбонат), который был назначен пациентке по показанию «тиреотоксикоз, подготовка к радиоiodтерапии».

Кроме этого, в данном случае можно отметить еще одно нарушение – назначение препарата, не рекомендованного при данном соматическом состоянии. У пациентки развилось состояние передозировки лекарственным препаратом на фоне эндокринной патологии.

В другом случае антидепрессант «Вальдоксан» (МНН Агомелатин) назначался пациенту по показанию «бессонница».

«Вальдоксан» способствует восстановлению нормальной структуры сна, но лечение инсомнии не является прямым показанием для назначения данного препарата. В извещении нет указаний, что пациент страдал от депрессии.

Другой антидепрессант «Прозак» (МНН Флуоксетин) назначали пациентке для снятия мышечных спазмов, вызванных травмой позвоночника. Было отмечено обратимое нарушение зрения. Это ожидаемая побочная реакция для данного препарата.

Зарегистрировано 4 случая (1 сообщение за первое полугодие 2012 г., 3 сообщения за 2013 г.) применения ЛС имеющих противопоказания по возрасту.

В одном случае, при назначении ребенку, в возрасте 2-х месяцев, ноотропного средства «Пирацетам» (МНН Пирацетам), противопоказанного до годовалого возраста, было отмечено развитие тяжелой аллергической реакции, повлекшей госпитализацию.

Состояния, угрожающие жизни, развились у детей при назначении противоэпилептических препаратов («Топамакс», «Кеппра») в возрасте до одного года. Указанные ЛС противопоказаны для данной возрастной группы.

Особо стоит отметить прием препаратов, противопоказанных во время беременности.

Беременная, по неизвестной причине, на протяжении первых 16 недель беременности самостоятельно начала прием ноотропного средств «Фенотропил». По результатам УЗИ-исследования был выявлен порок развития головного мозга у плода. Проведено прерывание беременности. Препарат «Фенотропил» не следует назначать при беременности и кормлении грудью из-за отсутствия данных клинических исследований.

У другой беременной прием транквилизатора «Феназепам» на последнем сроке беременности в качестве седативной терапии, мог стать одной из причин интранатальной гибели плода. Применение данного ЛС

на последних сроках беременности противопоказано, исключением может стать назначение по жизненно-важным показаниям.

Другие случаи были связаны с развитием пороков у плода на фоне приема антиконвульсантов.

В Федеральной базе данных НР за 2012 г. было зарегистрировано 2 сообщения о случаях злоупотребления препаратом «Коаксил» (МНН Тианептин).

В них были приведены сведения, полученные из статей в журнале «Вопросы наркологии».

В одном случае речь идет о 50 пациентах, проходивших стационарное лечение по поводу зависимости от Коаксила, в другом – о 11 пациентах.

В настоящее время многие наркозависимые люди используют указанный антидепрессант, как заменитель опиумных наркотиков.

Часть из 61 пациентов принимали внутривенные инъекции из термически обработанных таблеток (до 450 таб.), другие употребляли Коаксил per os (до 750 таб).

Через 1-3 недели злоупотребления развивалась толерантность; через 3-4 недели формировался синдром отмены, с характерными особенностями: выраженные депрессивные и поведенческие расстройства, суицидальные тенденции при не выраженном алгическом и вегетативном компоненте.

При употреблении внутривенных инъекций наблюдался высокий уровень соматических осложнений: тромбоз, абсцессы. В случае развития тромбоза производилась ампутация конечностей.

**Заключение.** По данным анализа сообщений за 2012-2013 гг. можно отметить относительное увеличение числа сообщений о случаях НР

во время терапии психофармакологическими ЛС.

На фоне увеличения количества сообщений на психотропные препараты, процент «off-label» назначений среди данной группы не вырос.

В 2012 г. из 359 сообщений на случаи применения вне предписаний инструкции приходилось 11%.

В 2013 г. из 413 сообщений на случаи, связанные с «off-label» применением приходилось 10%.

В 2012 г. 76% случаев нарушения предписаний инструкции касались транквилизаторов, нейролептиков, и противоэпилептических препаратов.

В 2013 г. аналогичная группа составила 64%.

Сообщения о случаях НР при применении антидепрессивных, ноотропных и снотворных ЛС за первое полугодие 2012 г, составили 21% от общего количества. За первое полугодие 2013 года процент этой группы ЛС составил 30%.

НР, развившиеся в результате «off-label» назначений, в-основном были связаны с фармакологическими свойствами и токсичностью самого препарата, и, следовательно, были предсказуемыми.

Выявленные случаи негативно-го воздействия психофармакологических препаратов во время беременности могут свидетельствовать о невнимательном подходе к лечению данной группы пациенток.

### **Практические рекомендации.**

Для предупреждения ситуаций, в которых психофармакологические ЛС применяются с нарушением предписаний инструкций важно:

1. Строго следовать рекомендациям инструкций по медицинскому применению, использовать индивидуальный подход при выборе ЛС для каждого конкретного больного;



2. Выбор соответствующих заболеваний препаратов, назначение ЛС в адекватных дозах должен основываться на учете особенностей и выраженности психопатологических проявлений, характера и течения болезни, а также индивидуального реагирования;
3. Особое внимание следует уделять правильному применению психофармако-логических средств в группе детей, исключать возможность случайного приема, а так же коррекции терапии во время беременности;
4. Необходимо обеспечить предоставление объективной информации для пациентов и медицинских работников о рациональном использовании психотропных лекарств, включая соответствующие предупреждения о рисках развития НР и их последствиях;

5. Проводить полноценный контроль над обращением психотропных ЛС рецептурного ряда.

Проблема назначения ЛС с нарушением предписаний инструкции в целом является крайне актуальной и требует дальнейшего детального изучения и решение вопросов обоснованности и безопасности «off-label» назначений.

«Некоторые лекарства хуже самой болезни» – эти слова английского писателя-фантаста Саймона Грина (роман «Агенты Света и Тьмы») можно отнести к психофармакологическим средствам.

Важно понимать, что применение данной группы ЛС с нарушением предписаний инструкции влечет за собой повышенный риск развития подчас необратимых последствий для организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 1. А.В.Астахова, В.К. Лепяхин «Классификация неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства и методы их выявления» в Кн: Лекарства, неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств, Москва, Эжмо, 2008, 256 стр.
2. 2. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (редакция от 12.03.2014) «Об обращении лекарственных средств»
3. 3. Побочные эффекты лекарственных средств. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е издание., перераб. и доп., - 2009., глава 4.
4. 4. А.Тюх «Проблему мониторинга побочных действий лекарств представили крупным планом» / Фармацевтический вестник, 2009, Цит. по <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/staryj-archiv-gazety/12463.html>.
5. 5. С.К.Зырянов «Медицинские ошибки и возникновение неблагоприятных побочных реакций». Цит. по [http://healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10011:2010-11-25-15-14-51&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=10011:2010-11-25-15-14-51&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104).
6. 6. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психическое здоровье населения как основа национальной безопасности России», Казань, 2012.
7. 7. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. / Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. - Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 2. С. 19-21.