

© Коллектив авторов, 2016

А.Р. Титова¹, И.Л. Асецкая¹, В.А. Поливанов¹, С.К. Зырянов², С.В. Глаголев³

СТРУКТУРА «OFF-LABEL» НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ РОССИЙСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

¹«Центр мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва;

³«Отдел организации фармаконадзора» Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора, РФ

Применение лекарственных препаратов (ЛП) с нарушением предписаний официально разрешенных инструкций («off-label»), особенно в педиатрии, является актуальной проблемой практического здравоохранения. В представленной работе исследована структура применения ЛП у детей «off-label» и роль подобного использования медикаментов в развитии серьезных нежелательных реакций (НР) на основе анализа российской базы данных спонтанных сообщений. Результаты работы подтверждают, что «off-label» назначения ЛП являются самостоятельным фактором риска развития НР. Показано, что метод спонтанных сообщений эффективен в изучении проблем безопасности применения лекарственных средств и позволяет разрабатывать рекомендации, которые могут заметно снизить риск осложнений фармакотерапии, в т.ч. у пациентов детского возраста.

Ключевые слова: «off-label» назначения, лекарственные препараты, серьезная нежелательная реакция, дети, спонтанные сообщения, фармаконадзор.

Цит.: А.Р. Титова, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов, С.К. Зырянов, С.В. Глаголев. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. Педиатрия. 2016; 95 (6): 75–84.

A.R. Titova¹, I.L. Asetskaya¹, V.A. Polivanov¹, S.K. Zyryanov², S.V. Glagolev³

OFF-LABEL STRUCTURE OF DRUGS PRESCRIPTION FOR CHILDREN: AN ANALYSIS OF THE RUSSIAN SPONTANEOUS REPORTS DATABASE

¹Monitoring Centre for efficient, safe and rational use of medicines, Center of Expertise and quality control of medical products of Roszdravnadzor; ²People's Friendship University of Russia, Medical Institute of People's Friendship University of Russia, Moscow; ³Pharmacovigilance Department of the organization of state quality control of medical products of Roszdravnadzor, Russia

Контактная информация:

Титова Александра Романовна – специалист I категории «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора
Адрес: Россия, 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-35-52,
E-mail: valex-fedotova@yandex.ru
Статья поступила 22.09.16,
принята к печати 16.11.16.

Contact Information:

Titova Aleksandra Romanovna – 1st category Specialist, Monitoring Centre for efficient, safe and rational use of medicines, Center of Expertise and quality control of medical products of Roszdravnadzor
Address: Russia, 109074, Moscow, Slavyanskaya square, 4/1
Tel.: (495) 698-35-52,
E-mail: valex-fedotova@yandex.ru
Received on Sep. 22, 2016,
submitted for publication on Nov. 16, 2016.

The use of medicinal products (MP) with contraventions of officially approved instructions regulations (off-label), especially in pediatrics, is an actual problem of health care. This article studies MP off-label use structure in children and role of such drugs use in development of serious adverse reactions (AR), on the basis of Russian spontaneous reports database analysis. The results confirm that off-label MP prescription is an independent factor for AR developing risk. The study proved that spontaneous reports method is effective in studying of medicines use security problems and allows to develop recommendations that can significantly reduce the risk of pharmacotherapy complications, including in pediatric patients.

Keywords: off-label drugs prescription, serious adverse reaction, children, spontaneous reports, pharmacovigilance.

Quote: A.R. Titova, I.L. Asetsкая, V.A. Polivanov, S.K. Zyryanov, S.V. Glagolev. Off-label structure of drugs prescription for children: an analysis of the Russian spontaneous reports database. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 75–84.

В мировом здравоохранении безопасность использования современных лекарственных средств (ЛС) является актуальной и широко обсуждаемой проблемой. Особого внимания требует оценка безопасности применения лекарственных препаратов (ЛП) в детской популяции. Прежде всего это связано с тем, что в растущем организме ребенка могут изменяться процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛП. Кроме того, ЛС способны специфически влиять на когнитивное и физическое развитие, иммунную систему и половое созревание ребенка. Таким образом, осложнения медикаментозной терапии у детей часто носят специфический характер и отличаются от профиля нежелательных эффектов у взрослых [1–3].

По этическим и экономическим причинам клинические исследования ЛП с участием детей проводятся редко, в связи с чем ограничено количество ЛП, разрешенных к использованию у пациентов детского возраста. Это вынуждает врачей-педиатров прибегать к практике использования ЛС с нарушением предписаний официально разрешенных инструкций, которая обозначается термином «off-label drug use». В настоящее время имеются убедительные доказательства, что назначение ЛП «off-label», в т.ч. у детей, чаще приводит к развитию нежелательных реакций (НР) и может рассматриваться как самостоятельный фактор риска осложненной медикаментозной терапии. Также установлено, что использование сразу несколько ЛС с нарушениями предписаний инструкций у одного ребенка значительно увеличивает эти риски (ОР 1,28, 95% ДИ 0,43–3,78, $p=0,002$) [4, 5]. В ряде наблюдательных исследований были выявлены более высокие относительные риски госпитализации пациентов детского возраста при применении ЛП «off-label», а также других категорий серьезных НР (инвалидизация, смерть пациента) [4, 6].

Во всем мире одним из основных методов, позволяющих выявлять и изучать проблемы безопасности, связанные с применением ЛП, является метод спонтанных сообщений (СС). Электронная национальная база данных СС о НР позволяет получить не только ценные сведения об осложнениях медикаментозной терапии при применении ЛС в широкой клинической практи-

ке в целом, но и исследовать проблему применения ЛП «off-label».

Цель работы: изучить структуру применения ЛП у детей «off-label» и роль подобного использования медикаментов в развитии серьезных НР на основе анализа российской базы данных СС.

Материалы и методы исследования

Для выявления «off-label» назначений методом ретроспективного анализа были изучены СС с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС), содержащие информацию о развитии серьезных НР при применении ЛП у детей в возрасте до 18 лет, зарегистрированные в компьютерной базе данных подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора за период с 1.01.2012 по 31.12.2012. В настоящее время исследование продолжается и сейчас обобщается и анализируется информация о применении ЛП «off-label» в детском возрасте в последующие годы.

К серьезным НР согласно пункту 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [7] были отнесены реакции организма, связанные с применением ЛП, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющие собой угрозу жизни; требующие госпитализации и ее продления или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Оценку степени достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением ЛП (СД ПСС «НР-ЛП») проводили по шкале Наранжо (1981) [8]. Подозреваемые ЛП классифицировали согласно анатомо-терапевтико-химической классификации ЛС (АТХ) [9]. К «off-label» назначениям были отнесены следующие нарушения: использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном 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 [3, 10].

Критерии серьезности НР в СС

Критерии серьезности	Количество СС	%
Смерть	10	2,9
Смерть + госпитализация или ее продление	1	0,3
Угроза жизни	76	22,3
Госпитализация или ее продление	214	62,8
Угроза жизни + госпитализация или ее продление	39	11,4
Инвалидность/нетрудоспособность	1	0,3
Итого	341	100

Таблица 2

Варианты назначений ЛП

Группа ЛП	Количество ЛП	%
ЛП, назначенные без нарушений	117	30,6
ЛП, правильность назначения которых сложно оценить	41	10,7
ЛП, назначенные с одним нарушением	165	43,2
ЛП, назначенные с двумя и более нарушениями	59	15,5
Итого	382	100

Таблица 3

Отсутствующая информация, необходимая для оценки правильного назначения ЛП

Отсутствующая информация	Количество ЛП	%
Не указан вес ребенка	16	39,0
Не указана доза ЛП	9	22,0
Не указано показание	3	7,3
Не указаны доза ЛП и вес ребенка	5	12,3
Не указаны доза ЛП и показание	3	7,3
Не указаны вес ребенка и показание	3	7,3
Не указан процент назначенного раствора ЛП	1	2,4
Не указаны вес ребенка, показание и доза ЛП	1	2,4
Итого	41	100

Отдельно были рассмотрены ситуации, когда нарушалась целостность неделимой лекарственной формы, а также случаи использования биологического препарата без предварительного введения пробной дозы. Для выявления и оценки «off-label» назначений анализировали утвержденные в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте государственного реестра ЛС по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Результаты и их обсуждение

Всего за рассматриваемый период в национальную базу данных поступило 1415 сообщений о развитии НР у детей в возрасте до 18 лет, среди которых 392 (27,7%) сообщения содержали информацию о серьезных НР. В дальнейшем анализу подлежали только сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «НР-ЛП» (определенная, вероятная и возможная), таких сообщений было 341 (87%). Чаще всего критерием серьезности НР в этих сообщениях являлась «госпитализация или ее продление», в целом этот критерий указан в 254 СС, т.е. в 74,5% случаев. НР представляли угрозу жизни в 115 случаях (33,7%). Смерть как критерий серьезности выявлена в 11 СС (3,2%). НР привела к инвалидности ребенка в одном слу-

чае (0,3%). В 40 СС указывались одновременно два критерия серьезности НР (табл. 1).

Следует отметить, что в одном извещении в качестве подозреваемого препарата могли выступать сразу несколько ЛС, в результате чего количество СС и подозреваемых медикаментов не совпадало (341 и 382 соответственно).

Проведенный нами анализ (табл. 2) выявил, что 224 (58,7%) подозреваемых ЛП, приведших к развитию серьезных НР, применялись у детей с нарушениями инструкций по медицинскому применению. При использовании 165 ЛП (43,2%) установлено одно «off-label» нарушение, а назначение 59 ЛП (15,5%) сопровождалось сразу несколькими нарушениями.

Без нарушений официальных инструкций были назначены менее $\frac{1}{3}$ ЛП (30,6%). Оценить правильность назначения 41 ЛС (10,7%) мы не могли из-за отсутствия в сообщениях необходимой информации (табл. 3).

Чаще всего в извещениях не были указаны вес ребенка (25; 61%), доза назначаемого медикамента (18; 44%) или показание к назначению ЛП (10; 24%). Следует отметить, что почти в $\frac{1}{3}$ случаев в сообщениях не было представлено данных сразу по нескольким значимым показателям.

Важно также указать, что большая часть

Серьезные НР при различных вариантах назначения ЛП

Варианты назначения ЛП	Количество серьезных НР	%
ЛП, назначенные без нарушений	126	28,1
ЛП, назначенные с нарушениями	275	61,2
ЛП, правильность назначения которых сложно оценить	48	10,7
Итого	449	100

развившихся у детей серьезных НР (275 из 449; 61,2%) зарегистрирована при использовании ЛП «off-label», тогда как применение ЛП в соответствии с предписаниями официально утвержденных инструкций привело к развитию менее 1/3 (28,1%) побочных эффектов терапии (табл. 4).

Анализ распределения подозреваемых ЛП по АТХ классификации. Структура подозреваемых ЛП, вызвавших развитие серьезных НР, в т.ч. назначенных «off-label», по группам АТХ представлена в табл. 5.

В нашем исследовании наиболее частой причиной развития серьезных НР у детей являлись противомикробные ЛС для системного применения (166; 43,5%) и медикаменты для лечения заболеваний нервной системы (96; 25,1%), их совокупный вклад составил 68,6%. Также большинство ЛП, назначенных с нарушениями, относятся к этим двум классам АТХ (102; 45,5% и 46; 20,6% соответственно). Следует отметить,

что в 11 из 13 представленных групп ЛП процент выявленных «off-label» назначений составлял 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 структуры «off-label» назначений. При анализе применения 224 ЛП нами было выявлено 296 «off-label» нарушения, классификация которых представлена в табл. 6.

Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям. Чаще всего выявленные нами «off-label» назначения были связаны с применением ЛС по незарегистрированным показаниям (66; 22,3%).

Как видно из табл. 7, в большинстве случаев такое нарушение встречалось при примене-

Таблица 5

Структура ЛП согласно АТХ-классификации

Распределение ЛП по АТХ классификации	Обозначение класса	Общее кол-во назначенных ЛП (абс.)	% от общего кол-ва назначений	Кол-во ЛП, назначенных с нарушениями (абс.)	% от кол-ва «off-label» назначений	% «off-label» назначений в группе
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	13	3,4	10	4,5	77
Кровь и система кроветворения	B	10	2,6	8	3,7	80
Сердечно-сосудистая система	C	3	0,8	2	0,9	66,7
Дерматологические препараты	D	4	1	3	1,3	75
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,5	1	0,4	50
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
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
Дыхательная система	R	26	6,8	15	6,7	57,7
Прочие препараты	V	6	1,6	3	1,3	50
Нет		2	0,5	0	0	0
Итого		382	100	224	100	

Виды нарушений предписаний инструкции

«Off-label» нарушение	Кол-во	%
Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям	66	22,3
Назначение в дозах, превышающих рекомендованные	61	20,6
Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции	48	16,2
Назначение в меньших дозах, чем официально рекомендованные	40	13,5
Нарушение кратности применения	35	11,8
Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению	27	9,1
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП	9	3,1
Использование ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы	6	2
Назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций	2	0,7
Нарушение целостности неделимой лекарственной формы	2	0,7
Итого	296	100

Таблица 7

Назначение ЛП по незарегистрированным показаниям с учетом АТХ-классификации

Класс АТХ	Кол-во «off-label» назначений	%
Пищеварительный тракт и обмен веществ (А)	3	4,5
Кровь и система кроветворения (В)	3	4,5
Противомикробные препараты системного действия (J)	40	60,6
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты (L)	2	3,1
Костно-мышечная система (M)	4	6,1
Нервная система (N)	5	7,6
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты (P)	1	1,5
Дыхательная система (R)	7	10,6
Прочие препараты (V)	1	1,5
Итого	66	100

нии препаратов из класса противомикробных средств системного применения (n=40; 60,6%).

Прежде всего речь идет об использовании антибактериальных препаратов (АБП) в терапии неосложненной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей. Таких назначений было 26 (39,4%). Действительно, по данным многих исследований, применение антибиотиков при лечении вирусной инфекции является актуальной проблемой педиатрической практики, и с позиции современной медицины рассматривается как нерациональное и ошибочное решение [11, 12]. По нашим данным, при очень сомнительном терапевтическом эффекте такие назначения сопровождались развитием серьезных НР, требовавших госпитализации или представлявших угрозу для жизни ребенка. Среди подобных реакций можно отметить 4 случая развития анафилактического шока, 8 случаев тяжелой токсикодермии, 5 случаев развития ангионевротического отека, по одному случаю развития ларингоспазма, многоформной экссувативной эритемы и антибиотикоассоциированной диареи. Кроме того, по мнению многих авторов, необоснованное, бесконтрольное назначение АБП при вирусных заболеваниях приводит к росту полирезистентности патогенных микроорганизмов и способствует формированию неадекватного иммунного ответа у ребенка вследствие подавления роста собственной микрофлоры

кишечника [13–15]. Также к данному виду «off-label» применения АБП мы отнесли случаи назначения цефазолина для лечения острой кишечной инфекции и использование цефепима в терапии острого гастроэнтероколита неизвестной этиологии. В двух СС в качестве показаний к назначению АБП указывалась лихорадка, в одном – жидкий стул.

Использование ЛС с действующим веществом нимесулид (класс М, АТХ М01А – НПВП) с целью лечения ОРВИ также рассматривается нами как «off-label» применение ЛП.

Нередко по незарегистрированным показаниям ЛП используют пациенты при самолечении (n=9). В качестве примера приведем один случай. С целью терапии экземы 15-летняя пациентка самостоятельно приобрела ЛП с МНН «натрия тиосульфат» (класс V), использующийся только в качестве антидота при отравлении цианидами; на фоне внутривенного введения данного средства у нее развился анафилактический шок (СД ПСС – вероятная).

Следует отметить, что в настоящее время регистрация любого показания для применения ЛП требует доказательства его эффективности и безопасности (по данному показанию) по результатам проведения качественных клинических исследований. По разным причинам своевременное проведение таких клинических исследований не всегда возможно. Поэтому во многих

**Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции,
с учетом АТХ-классификации**

Класс АТХ	Кол-во «off-label» назначений	%
Пищеварительный тракт и обмен веществ (А)	6	12,5
Кровь и система кроветворения (В)	2	4,2
Сердечно-сосудистая система (С)	2	4,2
Дерматологические препараты (D)	1	2,1
Мочеполовая система и половые гормоны (G)	1	2,1
Противомикробные препараты системного действия (J)	5	10,4
Противомикробные препараты системного действия (L)	5	10,4
Костно-мышечная система (M)	5	10,4
Нервная система (N)	16	33,3
Дыхательная система (R)	4	8,3
Прочие препараты (V)	1	2,1
Итого	48	100

странах допускается назначение врачами ЛП по неутвержденному показанию, но при этом необходимо учитывать последние достижения фундаментальных исследований и клинической практики и руководствоваться, в частности, национальными клиническими рекомендациями и соответствующими формулярами ЛС.

Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции. По данным некоторых авторов, большая часть «off-label» назначений у детей относится к использованию ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции [10, 16], что связано с ограниченным количеством клинических исследований с участием детей [1, 17].

В нашем исследовании доля такого вида нарушения, как использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции, составила всего 16,2% от всех «off-label» назначений, что можно объяснить особенностями метода СС.

Чаще всего (n=16; 33,3%) с таким нарушением инструкции назначались препараты для лечения заболеваний нервной системы (табл. 8).

В нашей работе наиболее часто отмечалось использование врачами ЛП не в соответствии с возрастом пациента в группе противосудорожных средств. Так, выявлено 3 случая подобного нарушения для препаратов с МНН ламотриджин и 2 случая – с МНН топирамат. Следует обратить внимание на наличие иногда существенных противоречий по разрешенному возрасту детей в инструкциях по медицинскому применению данных препаратов с разными торговыми наименованиями (ТН). Так, для препаратов с действующим веществом ламотриджин разрешенный возраст для приема детьми колеблется от «старше 3 лет» (ТН – «Ламиктал») до «старше 12 лет» (ТН – «Ламолеп», инструкции 2011 и 2015 гг.), для топирамата – препарат с ТН «Топсавер» разрешено назначать детям с 2-летнего возраста в капсулах, с 3-летнего – в таблетках, а с ТН «Ропимат» – с 3-летнего возраста. Это

требует особого внимания как со стороны практикующих врачей, так и официальных органов, ответственных за гармонизацию инструкций референтных и воспроизведенных препаратов, особенно в ситуации, когда работает требование назначения ЛП по МНН.

В 3 случаях в качестве жаропонижающего или болеутоляющего средства родители самостоятельно применяли у детей с симптомами ОРВИ, не достигших 15-летнего возраста, препараты, содержащие действующее вещество – ацетилсалициловую кислоту (класс N, АТХ N02B – анальгетики-антипиретики), что запрещено инструкцией к данным препаратам в связи с риском развития синдрома Рейе. Согласно утвержденной инструкции ЛП с МНН – Прокаин (класс N) не предназначен для применения у детей моложе 12 лет, однако в нашей работе зарегистрировано 3 случая такого назначения местного анестетика.

Среди других групп препаратов согласно АТХ-классификации чаще с нарушением возрастных ограничений назначались ЛС для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ (класс А, n=6), медикаменты для лечения костно-мышечной системы (класс M, n=5) и противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты (класс L, n=5). Примерами могут служить следующие случаи: использование с целью симптоматического лечения рвоты у 3-летнего ребенка ЛП с МНН метоклопрамид (класс А) в виде таблеток, при этом препарат не рекомендован к приему детьми, не достигшими 14-летнего возраста; самостоятельное назначение родителями своему 13-летнему ребенку в качестве болеутоляющего средства медикамента с МНН кеторолак (класс M), запрещенного к использованию лицами моложе 16 лет; назначение с целью терапии рассеянного склероза 9-летнему пациенту препарата с действующим веществом «интерферон бета-1а» (класс L), в инструкции по медицинскому применению которого в качестве противопоказания указан детский возраст до 12 лет.

**Назначения ЛП с нарушением рекомендуемых дозировок и кратности введения
с учетом АТХ-классификации**

Класс АТХ	Кол-во «off-label» назначений	%
Пищеварительный тракт и обмен веществ (А)	3	2,2
Дерматологические препараты (D)	2	1,5
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны) (H)	1	0,7
Противомикробные препараты системного действия (J)	76	55,9
Противомикробные препараты системного действия (L)	11	8,1
Костно-мышечная система (M)	10	7,4
Нервная система (N)	23	16,9
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты (P)	1	0,7
Дыхательная система (R)	6	4,4
Прочие препараты (V)	3	2,2
Итого	136	100

Нами было зарегистрировано всего 5 случаев использования АБП не в соответствии с разрешенным возрастом пациента. Вероятнее всего, это связано с тем, что в анализируемых СС врачами преимущественно указывались бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) и макролиды, разрешенные к использованию у детей, начиная с раннего возраста.

Применение ЛП с нарушением рекомендуемых дозировок и кратности введения. В нашем исследовании 45,9% «off-label» назначений в совокупности были связаны с нарушением дозовых режимов, рекомендованных для детей (табл. 6 и 9).

Так, в 101 случае (34,1%) ЛП назначались в дозах, отличных от указанных в инструкции, при этом в 61 случае (20,6%) дозы превышали рекомендованные, в 40 (13,5%) – дозы были ниже рекомендованных. Нарушение кратности приема ЛП нами выявлено в 35 случаях (11,8%). Известно, что выбор адекватной дозы и кратности введения ЛП во многом определяет его эффективность и безопасность. Так, использование низких доз часто приводит к неэффективности лечения, а высоких – повышает риски развития НР, что особенно актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Чаще всего в меньших дозах, чем официально рекомендованные, использовались АБП (n=20; 50%), при этом только в одном случае в качестве НР указывалась неэффективность проводимого лечения. Тем не менее, следует отметить, что в настоящее время признанным фактом является важность именно при проведении антибактериальной терапии соблюдать рекомендованные дозовые режимы. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях концентрации, необходимые для эрадикации возбудителей инфекции, это часто приводит не только к неэффективности лечения, но и создает реальные предпосылки для формирования резистентных штаммов микроорганизмов [18]. Неэффективность терапии отмечалась в

нескольких СС, в которых нами было установлено применение бронхолитиков и противосудорожных средств в более низких дозах, чем того требуют официальные предписания.

Отметим 7 случаев применения в более низких дозах препаратов с МНН ибупрофен, который использовался у детей в качестве жаропонижающего средства при гриппе и ОРВИ, при этом часто назначался родителями самостоятельно. Имеющаяся в сообщениях информация не позволяет оценить эффективность такого использования ибупрофена, мы можем только предполагать снижение/отсутствие эффекта и, следовательно, нерациональность применения препарата. Важно, что уменьшение рекомендуемой дозы не предотвратило развитие у детей серьезных аллергических НР (генерализованной крапивницы, ангионевротического отека), потребовавших госпитализации.

В дозах, превышающих официально рекомендованные, чаще всего назначались противомикробные средства (n=30; 49,2%), а именно: бета-лактамы антибиотики (n=19) и противотуберкулезные препараты (n=4), а также препараты класса «N» (n=16; 26,2%), преимущественно антиконвульсанты (n=12) – препараты с МНН ламотриджин (n=4), вальпроевая кислота (n=7) и карбамазепин (n=1). В 5 случаях с данным видом «off-label» нарушений использовались противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты. По нашей оценке в большинстве из этих случаев именно использование высоких доз являлось основной причиной развития характерных токсических серьезных НР при терапии противотуберкулезными, противосудорожными и противоопухолевыми препаратами, имеющих узкий терапевтический диапазон.

Как правило, при нарушении кратности приема медикамент назначался реже, чем того требует инструкция по медицинскому применению. Данный вид «off-label» нарушений выявлен нами при применении противомикробных препаратов системного действия (n=26), из них

в 12 случаях – антибиотиков цефалоспоринового ряда. Так, в инструкциях по медицинскому применению препаратов с МНН цефазолин указана кратность введения – 3–4 раза в сутки, а в большинстве инструкций к препарату с МНН цефотаксим у детей до 12 лет и при тяжелом течении инфекционного заболевания (именно такие случаи рассматривались в нашей работе) – 4–6 раз в сутки (для некоторых ТН указана кратность 3–4 раза в сутки). В анализируемых извещениях ($n=5+6$ соответственно) сообщалось, что данные препараты назначались 2 раза в день, что приводило к уменьшению суточной дозы и потенциальному развитию неблагоприятных последствий, которые обсуждались выше.

По данным А.П. Волосовец и соавт., неправильный выбор интервалов между введениями АБП обычно обусловлен не столько сложностями парентерального введения препаратов или негативным настроением больных, сколько неосведомленностью практикующих врачей о некоторых фармакодинамических и фармакокинетических особенностях препаратов, которые должны определять режим их дозирования [18].

Отдельно необходимо указать на различную информацию о кратности введения препаратов с МНН цефтриаксон, содержащуюся в инструкциях референтного и воспроизведенных препаратов. Это требует особого контроля со стороны регуляторных органов и принятия решения по вопросу о необходимости гармонизации инструкций на национальном уровне.

Неэффективность лечения была зарегистрирована нами в 5 случаях использования противосудорожных средств реже, чем рекомендовано в официально утвержденных инструкциях.

Нарушение пути введения ЛС и целостности неделимой лекарственной формы. Рассмотрим еще два вида «off-label» назначений, которые также относятся к нарушению способа применения ЛС и могут неблагоприятно повлиять на результат лечения. В нашем исследовании подобные нарушения выявлялись редко, в совокупности установлены в 3,8% (табл. 6).

Нарушение пути введения в 5 случаях из 9 выявлено нами для препаратов с МНН цефотаксим. Касалось оно использования внутримышечного введения данного медикамента детям до 2,5 лет, при этом в абсолютном большинстве инструкций по медицинскому применению цефотаксима подобный путь введения противопоказан в указанном возрасте.

Получено два сообщения о нарушении пути введения при проведении плановой вакцинации у детей: в первом случае вакцина с ТН «Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (Вакцина АКДС-Геп В)» была введена подкожно при рекомендованном внутримышечном способе применения; второе извещение содержит информацию о подкожной вакцинации (рекомендован внутривенный путь введения) ЛП с ТН «Вакцина туберку-

лезная (БЦЖ)», сопровождающейся формированием постинъекционного абсцесса. Еще два случая относились к неправильному применению ЛП с МНН метоклопрамид и метотрексат, при этом использовались не прописанные в инструкциях пути введения, которые явно не позволяли обеспечить адекватную биодоступность данных лечебных средств.

Серьезной проблемой в педиатрии является отсутствие для некоторых медикаментов лекарственных форм, разработанных специально для детей [19]. Как правило, необходимая доза ЛП рассчитывается врачом в мг/кг массы тела ребенка. Когда у назначенного препарата отсутствует удобная в применении в детской практике жидкая пероральная форма или специальные детские таблетки, то для подбора оптимальной дозы родители вынуждены делить таблетки, предназначенные для взрослых. В результате этого достаточно часто нарушается точность дозирования, кроме того, в ряде случаев ЛП может потерять свои первоначальные терапевтические свойства и стать неэффективным.

Например, ЛП с МНН вальпроевая кислота выпускаются как в виде удобных в применении у детей жидких пероральных форм (например, ЛП с ТН «Вальпарин», раствор для приема внутрь; «Конвулекс», сироп для детей), так и в виде твердых форм, которые, согласно инструкции, для удобства дозирования можно делить (ЛП с ТН «Депакин Хроно», таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой; инструкция от 24.09.2015 г.). Однако в большинстве случаев препараты с данным действующим веществом выпускаются в виде таблеток или капсул, делить которые запрещено официальными предписаниями инструкций по медицинскому применению. Так, при анализе СС нами выявлены два случая, содержащих информацию о применении у детей с делением таблеток противосудорожных препаратов с ТН «Энкорат» и «Энкорат хроно» (МНН – вальпроевая кислота); при этом в инструкции по их медицинскому применению четко указано о необходимости принимать таблетки целиком, не разжевывая и не разламывая. Таким образом, была нарушена целостность неделимой лекарственной формы. В обоих случаях отмечена неэффективность противосудорожной терапии в виде учащения эпилептических приступов. Подобное использование ЛП расценено нами как «off-label» нарушение.

Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению. Назначение ЛП детям при наличии противопоказаний выявлено нами в 27 случаях (9,1%).

Как видно из табл. 10, чаще такие «off-label» назначения касались применения АБП ($n=20$).

Следует обратить внимание, что в 17 случаях АБП назначались при наличии аллергических реакций в анамнезе на данный препарат или препараты со сходной химической структурой, для которых известны случаи перекрестной аллер-

**Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению
с учетом АТХ-классификации**

Класс АТХ	Кол-во «off-label» назначений	%
Пищеварительный тракт и обмен веществ (А)	1	3,7
Кровь и система кроветворения (В)	3	11,1
Противомикробные препараты системного действия (J)	20	74,1
Костно-мышечная система (М)	1	3,7
Нервная система (N)	1	3,7
Дыхательная система (R)	1	3,7
Итого	27	100

Заключение

гии, что предсказуемо привело к развитию данного типа НР, причем в нашем исследовании – серьезных. Применение препаратов при известной гиперчувствительности к ним выявлялось нами и в других группах ЛП (n=7).

Другие противопоказания встречались гораздо реже. Так, в одном случае ребенку с хронической почечной недостаточностью был назначен антибиотик без учета имеющихся в инструкции противопоказаний/ограничений в этой ситуации. Еще в одном сообщении содержалась информация о пациентке 17 лет с диагнозом туберкулез, которой при наступлении беременности продолжали назначаться противотуберкулезные препараты, не только противопоказанные в таком состоянии, но и с высокими рисками повреждения плода (пиразинамид, этамбутол). С нашей точки зрения, при развитии беременности следует по возможности пересмотреть специфическую противотуберкулезную терапию, выбрав препараты с меньшим тератогенным действием.

Использование ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы. Вопрос о целесообразности предварительного введения пробных доз ЛП с целью прогнозирования развития НР, прежде всего аллергических, является до настоящего времени не до конца решенным. Согласно мнению некоторых авторов, введение пробной дозы ЛП является небезопасным и не позволяет избежать развития НР [20]. Другие исследователи придерживаются противоположной точки зрения [21]. В нашей работе мы считали, что если в инструкции по медицинскому применению ЛС содержится информация о необходимости введения пробной дозы, то следует выполнять данные указания. Такие выявленные случаи без предварительного введения тест-дозы (n=6; 2%) трактовались нами как «off-label» нарушения. С подобным нарушением в нашем исследовании назначались парентерально следующие препараты: «Реополиглюкин» (МНН – декстран; 2 СС), аспарагиназа, столбнячный анатоксин, актовегин, амфотерицин В. Предотвратить данный вид нарушений возможно при более внимательном изучении инструкции практикующими врачами перед назначением конкретного ЛП.

Проведенное нами исследование показало, что метод СС эффективен в выявлении «off-label» назначений и дает возможность изучить структуру подобного использования ЛС.

Нами было установлено, что более половины, а именно: 58,7% ЛП, использование которых сопровождалось развитием у детей серьезных НР (275 из 449; 61,2%), было назначено с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению, в то время как без нарушений официальных инструкций были назначены менее 1/3 подозреваемых медикаментов (30,6%), которые явились причиной развития 28,1% серьезных НР. Это подтверждает распространенное положение, что «off-label» назначения являются самостоятельным фактором риска развития НР.

Нередко применение ЛП у детей с нарушениями инструкций оправдано клинической ситуацией и является вынужденной мерой. В таких случаях практикующим врачам следует опираться на рекомендации национального педиатрического формуляра, а также на надежную доказательную базу об эффективности и безопасности данного ЛС при определенной патологии (специальная литература, официальные интернет-сайты). Однако в нашей работе преобладали «off-label» нарушения, когда медикаменты необоснованно назначались по незарегистрированному показанию (22,3%), с нарушением рекомендуемых дозировок и кратности введения (45,9%), в возрасте, официально не разрешенном в инструкции (16,2%), врачами не учитывалось наличие противопоказаний (9,1%) и необходимость проведения проб на чувствительность к ЛС (2%). Педиатры могли бы не допустить таких ошибок при назначении ЛП, тщательно изучив рекомендации официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛП и данные анамнеза ребенка. Фактически, в таких ситуациях ребенок становился участником эксперимента, проводимого без разработанного протокола исследования и должного контроля, последствия которого непредсказуемы.

Для расширения показаний и возрастных рамок изучения новых режимов дозирования и путей введения ЛП у детей следует разрабаты-

вать стимулирующие инструменты для производителей ЛС с целью увеличения количества педиатрических клинических исследований. Также необходимо совершенствовать систему национального фармаконадзора в области контроля «off-label» назначений. Для этого, в частности, важно развивать российскую базу данных СС, разрабатывать обоснованные рекомендации и административные решения, связанные

с подобным использованием ЛП, решать вопросы гармонизации инструкций на национальном уровне. Данные мероприятия позволят заметно снизить риск осложнений фармакотерапии у пациентов детского возраста.

Конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. *Тополянская С.В.* Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (5): 6–10.
2. *Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, LaMache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A.* Comparison between paediatric and adultsuspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. Paediatr. Drugs. 2014; 16 (4): 309–319.
3. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.* Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2: 37–41.
4. *Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B.* The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf. 2004; 27 (13): 1059–1067.
5. *Saiyed MM, 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.
6. *Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M.* Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; 77 (3): 545–553.
7. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 05.09.16)
8. *Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30 (2): 239–245.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo, 2013.
10. *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.
11. Лихорадочные синдромы у детей: Рекомендации по лечению. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., ред. М.: Союз педиатров России, 2011.
12. *Пикуза О.И., Фаїзуллина Р.А., Закирова А.М., Рашитов Л.Ф., Захарова Д.А.* Особенности применения антибактериальных препаратов у детей: результаты фармакоэпидемиологического анализа. Практическая медицина. 2013; 5: 89–91.
13. *Таточенко В.К.* Рациональная терапия ОРЗ. Лечащий врач. 2011; 8: 52–56.
14. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Баранов А.А., Страчунский Л.С., ред. 2007; 9 (3): 200–210.
15. *Бум Г.* Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций у детей: как противостоять формированию резистентности? Газета «Новости медицины и фармации». Антимикробная терапия. 2013; 479.
16. *Saullo F, Saullo E, Caloiero M, Menniti M, Carbone C, Chimirri S, Paletta L, Gallelli L.* A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. J. Pharmacol. Pharmacother. 2013; 4 (Suppl. 1): 51–54.
17. *Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В.* Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. Педиатрическая фармакология. 2010; 1 (7): 6–14.
18. *Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И.* Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии. Здоровье ребенка. 2007; 6 (9): 62–70.
19. *Гаврилов А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
20. *Shehadi WH.* Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1975; 124 (1): 145–152.
21. *Iammatteo M, Blumenthal KG, Saff R, Long AA, Banerji A.* Safety and outcomes of test doses for the evaluation of adverse drug reactions: a 5-year retrospective review. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2 (6): 768–774.