

Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике

А.В.Матвеев^{1,2}, А.Е.Крашенинников¹, Е.А.Егорова²

¹Национальный научный центр фармаконадзора, Москва, Российская Федерация;

²Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского, Медицинская академия им. С.И.Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

Цель. Установить частоту и причины возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у детей, проживающих на территории Республики Крым; изучить причины и структуру назначений лекарственных средств (ЛС) с нарушениями инструкций по их применению (далее – «off-label»), а также роль последних в развитии НЛР у детей.

Пациенты и методы. Объекты исследования – 5047 карт-извещений о нежелательных лекарственных реакциях, зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomy Data basE) за период 2011–2016 гг., в том числе 1264 у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Все респонденты получали назначения в медицинских учреждениях амбулаторно или лечились самостоятельно.

Результаты. Количество зарегистрированных НЛР составило 1264 (25%) от общего количества карт-извещений, из них 48 (3,8%) в периоде новорожденности, 420 (33%) – в периоде младенчества и 393 (31%) – в раннем детском возрасте. У 603 (47,7%) детей с НЛР лекарства были назначены со следующими нарушениями инструкций по применению («off-label»): незарегистрированные показания – 218 (36,1%) случаев; наличие противопоказаний к применению – 125 (20,7%); нарушение кратности введения и длительности применения – 187 (31%); неправильный расчет дозы – 117 (19,4%); игнорирование аллергологического анамнеза – 13 (2,1%); нерациональный выбор пути введения – 113 (18,7%). Наиболее часто с нарушениями инструкции детям назначали цефотаксим, цефтриаксон и ибупрофен, при этом преобладали несоблюдение кратности приема препаратов и нерациональный подбор их доз. Основная часть назначений «off-label» зафиксирована при лечении пациентов в возрасте от 29 дней до 1 года.

Заключение. В развитии НЛР в детском возрасте важную роль играет игнорирование официально утвержденных инструкций по применению препаратов. Основные ЛС, назначаемые «off-label», – цефалоспорины; наиболее часто в педиатрической практике встречаются случаи нерационального выбора доз, а также нарушения кратности введения препаратов.

Ключевые слова: дети, нежелательная лекарственная реакция, «off-label» назначения

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(4): 7–13. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-7-13

The role of «off-label» prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice

A.V.Matveev^{1,2}, A.E.Krasheninnikov¹, E.A.Egorova²

¹National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russian Federation;

²V.I.Vernadsky Crimean Federal University S.I.Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

The objective. To establish the frequency and causes of the appearance of adverse drug reactions (ADR) in children living on the territory of the Republic of Crimea; to study the causes and structure of drug prescriptions with violation of instructions for their use (further – «off-label»), and also the role of the latter in the development of ADR in children.

Patients and methods. The objects of study were 5047 records-notifications of adverse drug reactions recorded in the regional database of spontaneous reports ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomy Data basE) over the period 2011–2016, including 1264 in children aged 0 to 18 years. All respondents received treatment in medical facilities on the outpatient basis or practised self-medication. Methods of descriptive statistics were used.

Для корреспонденции:

Матвеев Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского; исполнительный директор Национального научного центра фармаконадзора

Адрес: 127051, Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, 2, корп. 2

Телефон: (800) 777-8604

E-mail: avmcsmu@gmail.com

Статья поступила 05.04.2018 г., принята к печати 20.09.2018 г.

For correspondence:

Aleksandr V. Matveev, PhD in Medicine, associate professor of the department of internal medicine №1 with the course clinical pharmacology S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol; executive director of National Pharmacovigilance Research Center

Address: 2/2 Malaya Sukharevskaya sq., Moscow, 127051, Russian Federation

Phone: (800) 777-8604

E-mail: avmcsmu@gmail.com

The article was received 05.04.2018, accepted for publication 20.09.2018

Results. The number of recorded adverse drug reactions was 1264 (25%) of the total number of records-notifications, of them 48 (3.8%) in the neonatal period, 420 (33%) – during the first year of life, and 393 (31%) – in early childhood. In 603 (47.7%) children with adverse drug reactions the drugs were prescribed with the following violations of instructions («off-label»): unregistered indications (218 – 36.1% of cases); presence of contraindications for use (125 – 20.7%); violation of the dosing schedule and length of treatment (187 – 31%); wrong drug dose calculation (117 – 19.4%); disregard of allergy history (13 – 2.1%); irrational choice of the introduction route (113 – 18.7%). Most often, instructions were violated when prescribing to children cefotaxime, ceftriaxone, and ibuprofen, with the prevailing inobservance of drug dosing schedule and irrational dose selection. The main part of «off-label» prescriptions was recorded in treatment of 29-day to 12-month-old patients.

Conclusion. A significant role in the development of adverse drug reactions in childhood belongs to ignoring officially approved instructions for medication use. The main medications prescribed «off-label» are cephalosporins; most frequent in pediatric practice are cases of an irrational choice of doses, and also violation of the drug introduction schedule. In order to improve the quality of drug therapy in childhood further development and improvement of the pharmacological surveillance system is necessary.

Key words: children, adverse drug reaction, «off-label» prescription

For citation: Matveev O.V., Krasheninnikov A.E., Egorova E.A. The role of «off-label» prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018; 13(4): 7–13. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-7-13

Использование лекарственных препаратов неотъемлемо связано с возникновением нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В соответствии с WHO-ART – разработанным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) терминологическим словарем по нежелательным реакциям (ART – Adverse reaction terminology), НЛР – это любая вредная или неприятная реакция, возникшая в результате вмешательства, связанного с использованием лекарственного средства (ЛС), которая может быть опасна при последующих назначениях препарата и предполагает профилактические мероприятия или специфическое лечение, а также делает необходимыми изменение режима приема и/или дозы лекарства или его отмену [1]. В Правилах надлежащей практики фармаконадзора (GVP – Good Pharmacovigilance Practices) Евразийского экономического союза термином «нежелательная реакция» обозначена непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата.

Известно, что по уровню смертности НЛР уступают лишь сердечно-сосудистым, онкологическим, бронхолегочным заболеваниям и травмам [2].

Дети относятся к особым категориям пациентов, при назначении которым ЛС необходимы особое внимание и осторожность. По различным данным, частота возникновения НЛР у госпитализированных детей составляет от 0,6 до 16,8%; одновременно возрастают и сроки госпитализации – на 8,25% [3].

Оценить частоту возникновения НЛР у детей в амбулаторной практике намного сложнее. Высокий риск развития побочных эффектов ЛС у детей связан, в первую очередь, с особенностями фармакокинетических и фармакодинамических процессов, протекающих в их организме [4]. ЛС могут также специфически влиять на половое развитие и иммунную систему детей, а также на их физическое и психическое развитие. При этом проявления НЛР у этой категории пациентов могут значительно отличаться от проявлений побочных реакций у взрослых [5–7].

Недостаточное изучение препаратов до их выхода на фармацевтический рынок не позволяет использовать их в детской практике и, как следствие, резко снижает количество ЛС, разрешенных к применению у детей. Недостаток фармакокинетических исследований в педиатрии объясняет и отсутствие детских лекарственных форм у многих препаратов, что приводит к трудностям при дозировании [8].

Ограниченное количество клинических испытаний ЛС с участием детей приводит к тому, что врачи назначают детям лекарства, не только не сообразуясь с информацией, изложенной в официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препаратов, но и используя нелегализованные ЛС [9–11]. Частота использования ЛС с нарушениями инструкций по применению (далее «off-label» – от англ. «off» – за пределами, «label» – этикетка, инструкция) в педиатрии варьирует от 18 до 60% всех назначений, а у новорожденных достигает 90% [12, 13].

«Нелегализованные препараты» – химические вещества, используемые в качестве лекарств; импортируемые ЛС, разрешенные к применению в других странах; модификации разрешенных к использованию препаратов.

Нелегализованные препараты применяют чаще всего у новорожденных детей с очень низкой массой тела, у детей с онкологическими заболеваниями и с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ).

Повышение безопасности использования ЛС в педиатрической практике неотделимо связано с выявлением, регистрацией и анализом НЛР. Изучение причин, закономерностей развития, особенностей, последствий и методов профилактики НЛР у детей позволит повысить эффективность и качество фармакотерапии.

Цели работы: установить частоту возникновения НЛР у детей, проживающих на территории Республики Крым; определить фармакотерапевтические группы препаратов, использование которых наиболее часто приводит к развитию НЛР, а также изучить основные проявления НЛР; изучить причины и структуру назначений ЛС «off-label» в развитии НЛР у детей.

Пациенты и методы

Объекты исследования – 5047 карт-извещений о НЛР, зарегистрированных в региональной базе спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomy Data base) за период 2011–2016 гг., в том числе 1264 у детей. Все респонденты получали назначения в медицинских учреждениях амбулаторно или лечились самостоятельно.

Анализ проводили, учитывая не только коды Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств ВОЗ, но и данные инструкций Государственных реестров лекарственных средств РФ и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав России).

Для определения причастности конкретного препарата к возникшим у пациента осложнениям терапии проводили определение причинно-следственной связи «лекарственный препарат – НЛР».

Серьезность НЛР устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [14].

Распределение респондентов по возрастным группам проводили в соответствии со следующей классификацией: от 0 до 28 дней – период новорожденности; от 29 дней до 1 года – период младенчества; от 1 года до 3 лет – ранний детский возраст; от 3 до 7 лет – дошкольный; от 7 до 10 лет – школьный; от 10 до 18 лет – подростковый. Используемая классификация, возможно, и не лишенная недостатков, наиболее полно соответствует современным подходам, а также классификации, предложенной Н.А.Геппе [15].

В работе использованы методы описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

За период 2011–2016 гг. количество НЛР, зарегистрированных у детей в базе спонтанных сообщений ARCADE, составило 1264 (25%) от общего количества карт-извещений; каждая третья реакция зафиксирована у детей первого года жизни – в 468 (37%) случаях.

В периоде новорожденности было зарегистрировано 48 (3,8%) НЛР, младенчества – 420 (33%), в раннем детском возрасте – 393 (31%).

Ранний возраст можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития НЛР вследствие физиологических особенностей детей этого возраста.

Начиная с 3-летнего возраста НЛР встречались значительно реже. В 5 случаях информация о точном возрасте пациентов отсутствовала; включение респондента в ту или иную возрастную группу было основано на учете массы тела и назначенного лечения.

Мальчиков было 692 (55%), девочек – 572 (45%).

Наиболее часто НЛР у детей вызывали системно применяемые противомикробные препараты (класс АТХ «J01») – 598 (47,3%) случаев, средства, влияющие на дыхательную систему (класс АТХ «R»), – 130 (10%) случаев, а также средства, воздействующие на опорно-двигательный аппарат, включая нестероидные противовоспалительные средства

(класс АТХ «M») – 102 (8,1%) случая. Несколько реже зафиксированы НЛР на препараты, влияющие на нервную систему, – 76 (6%) случаев.

В большинстве – 421 (70%) – случаев НЛР сопровождала применение антибиотиков, в основном (361 карта-извещение) цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим, цефтибутен, цефтазидим); еще в 98 картах-извещениях содержалась информация о развитии НЛР на применение пенициллинов, включая защищенные препараты.

В зависимости от пути введения у детей побочные реакции возникали после приема ЛС внутрь (*per os*) – сиропы, суспензии, таблетки – в 569 (45%) случаях; при внутримышечном введении – в 285 (22,5%), при внутривенном – в 277 (21,9%) случаях.

Необходимо отметить, что в 39% случаев (499 карт-извещений) НЛР возникали при назначении одного препарата (монотерапия), а в 765 (61%) случаях – нескольких ЛС одновременно. При этом в 251 случае (20%) одновременно с подозреваемым препаратом ребенок получал еще одно ЛС, в 240 (19%) случаях – 2, а в 154 (12%) – 3. Одновременно назначали 5 и более ЛС (полипрагмазия) 120 детям, один из которых получал 9 препаратов сразу!

Клинически НЛР у детей наиболее часто – в 1047 (83%) случаях – проявлялись аллергическими реакциями различной степени выраженности. У 29 пациентов реакции носили угрожающий жизни характер: анафилактический шок – у 5 детей, отек Квинке – у 24.

Еще в 46 (4%) картах-извещениях содержалась информация о реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и в 39 (3%) – со стороны центральной нервной системы. Значительно реже встречались НЛР со стороны дыхательной, опорно-двигательной и кровотоковой систем.

Следует также отметить, что в 8 случаях эффект от применения ЛС отсутствовал.

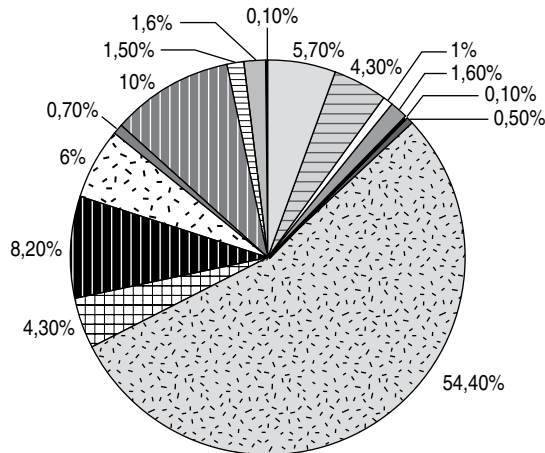
Последствиями развития НЛР у детей были: в 164 (13%) случаях госпитализация амбулаторных больных; продление сроков госпитализации – в 90 (7%) случаях; смертельный исход – в 3 случаях. У остальных 895 (71%) респондентов последствия были расценены как несерьезные.

Отмена «подозреваемого» ЛС была проведена в 1232 (97%) зарегистрированных случаях НЛР; у 20 детей прием препаратов, вызвавших нежелательную реакцию, был продолжен. Отменили назначенные одновременно ЛС лишь в 96 случаях, что составило 12% от общего количества детей, получавших одновременно несколько препаратов.

Медицинская помощь была оказана в 1098 (87%) случаях; у 166 (13%) респондентов необходимость в медицинской коррекции последствий НЛР отсутствовала.

Результаты определения причинно-следственной связи «лекарственный препарат – НЛР» у детей, включенных в исследование, представлены на рисунке. Как видно из рисунка, чаще всего эта связь была определена как «вероятная» – в 706 (56%) случаях, как «определенная» – в 399 (32%), как «возможная» – в 144 (11%).

Таким образом, анализ информации показал, что доля детей среди случаев НЛР составляет 25%; эти побочные



- | | | | |
|--|--|--|---|
| | Средства, влияющие на пищеварительный тракт и метаболические процессы /
Medications influencing the digestive tract and metabolic processes | | Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат /
Medications influencing the locomotor system |
| | Средства, влияющие на кроветворение и кровь /
Medications influencing hemopoiesis and blood | | Средства, влияющие на нервную систему /
Medications influencing the nervous system |
| | Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему /
Medications influencing cardiovascular system | | Противопаразитарные препараты /
Antiparasitic drugs |
| | Средства, применяемые в дерматологии /
Medications used in dermatology | | Средства, влияющие на дыхательную систему /
Medications influencing the respiratory system |
| | Средства, применяемые для лечения мочеполовой системы /
Medications used for treatment of the urinary system | | Препараты для лечения заболеваний органов чувств /
Medications for treatment of diseases of the sensory organs |
| | Гормональные средства /
Hormonal medications | | Прочие препараты /
Other medications |
| | Противомикробные препараты системного действия /
Antimicrobial drugs systemic action | | Косметическое средство /
Cosmetics |
| | Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы /
Anti-cancer drugs and immunomodulators | | |

Рисунок. Результаты определения причинно-следственной связи «лекарственный препарат – нежелательная лекарственная реакция» у детей, включенных в исследование (n = 1264).

Figure. Results of determining the causal «drug–adverse drug effect» relationship in children included in the study (n = 1264).

эффекты чаще развиваются у новорожденных и детей в возрасте до 3 лет.

Наиболее частой причиной НЛР у детей являются противомикробные препараты, вводимые системно, что совпадает с результатами многочисленных исследований, проведенных ранее.

Назначение ЛС «off-label» у детей колеблется от 7 до 80%; в стационарах этот показатель варьирует от 20 до 67% случаев [16–20].

В первую очередь эта ситуация вызвана тем, что 50–80% ЛС имеют ограничения для применения у детей [17]. Нехватка уже упомянутой ранее доказательной базы вынуждает врачей использовать ЛС, предназначенные для применения у взрослых, просто экстраполируя данные на детей, с учетом их массы тела и возраста.

Назначение ЛС «off-label» во много раз повышает риск и частоту развития НЛР, в связи с чем организации США и Европейского Союза, осуществляющие контроль над ЛС, обязывают зарегистрированных производителей фармацевтической продукции проводить клинические испытания лекарств с участием детей [8]. Проведение этих исследований позволит использовать ЛС с учетом особен-

ностей детского организма, что непременно снизит риск развития НЛР.

В нашем исследовании у детей в возрасте от 0 до 17 лет зарегистрировано 603 (47,7%) случая назначений «off-label». Они были распределены следующим образом:

- назначение ЛС по незарегистрированным показаниям – 218 (36,1%);
- назначение ЛС при наличии противопоказаний к его применению – 125 (20,7%);
- неправильный расчет дозы – 117 (19,4%);
- нарушение кратности введения и длительности применения препарата – 187 (31%);
- игнорирование аллергологического анамнеза пациента – 13 (2,1%);
- нерациональный выбор пути введения ЛС – 113 (18,7%).

В соответствии с инструкциями ЛС были назначены в 661 (51,2%) случае; еще в 14 случаях оценить правильность назначения ЛС не представлялось возможным вследствие недостаточного количества информации, содержащейся в карте.

Следует отметить, что при использовании одного подозреваемого ЛС зафиксированы два и более нарушений.

Таблица 1. Сравнительная характеристика «off-label» назначений при применении у детей с нежелательными лекарственными реакциями цефалоспоринов
 Table 1. A comparative characteristic of «off-label» prescriptions used in children with adverse drug effects of cephalosporins

Препараты группы цефалоспоринов / Cephalosporin group	Игнорирование показаний и противопоказаний / Disregard of indications and contraindications	Нарушение кратности приема / Violation of drug dosing schedule	Неправильный путь введения / Wrong route of administration	Игнорирование аллергологического анамнеза / Disregard of allergic history	Неправильная дозировка / Wrong dosage	Всего / Total
Цефтриаксон / Ceftriaxone	15	38	1	2	3	59
Цефтриаксон + Сульбактам / Ceftriaxone + Sulbactam	2	3	0	0	1	6
Цефтазидим / Ceftazidime	0	0	0	1	0	1
Цефподоксим / Cefpodoxime	8	6	0	0	0	14
Цефотаксим / Cefotaxime	18	5	109	0	0	132
Цефалексин / Cefalexin	4	11	0	0	0	15
Цефуроским / Cefuroxime	4	13	1	0	2	20
Цефазолин / Cefazolin	0	4	0	0	0	4
Цефиксим / Cefixime	5	1	0	0	5	11
Цефипим / Cefipime	2	1	0	0	0	3
Цефтибутен / Cefitibuten	0	1	0	0	0	1
Цефоперазон / Cefoperazone	0	1	0	0	0	1
Цефоперазон + Сульбактам / Cefoperazone + Sulbactam	1	1	0	0	0	2
Всего / Total	59	85	111	3	11	269

Таблица 2. Сравнительная характеристика «off-label» назначений при применении у детей с нежелательными лекарственными реакциями нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС)
 Table 2. A comparative characteristic of «off-label» prescriptions used in children with adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Препараты группы НПВС / NSAID group	Игнорирование показаний и противопоказаний / Disregard of indications and contraindications	Нарушение кратности приема / Violation of drug dosing schedule	Неправильный путь введения / Wrong route of administration	Игнорирование аллергологического анамнеза / Disregard of allergic history	Неправильная дозировка / Wrong dosage	Всего / Total
Ибупрофен / Ibuprofen	13	40	0	3	54	110
Парацетамол / Paracetamol	3	4	1	1	0	9
Кеторолак / Ketorolac	1	0	0	1	0	2
Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	2	0	0	0	0	2
Метамизол натрия / Metamizole sodium	1	0	0	0	0	1
Всего / Total	20	44	1	5	54	124

Особое внимание необходимо уделить неправильному подбору доз ЛС. Известно, что рациональный подбор доз с учетом возрастных особенностей пациента во многом определяет эффективность и безопасность проводимой терапии. Использование высоких доз ЛС часто ассоциируется

с высоким риском развития серьезных НЛР, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Применение препаратов в дозах, не достигающих терапевтических, приводит к снижению или полному отсутствию эффективности назначенного лечения.

Большинство ЛС, назначенных «off-label», – цефалоспорины (табл. 1) – в 269 (44,6%) случаях и нестероидные противовоспалительные препараты (табл. 2) – в 124 (20,6%). Намного реже «off-label» назначения зафиксированы при применении группы пенициллинов – 58 (9,6%).

Как видно из таблиц 1 и 2, наиболее часто с нарушениями инструкции детям назначали цефотаксим, цефтриаксон, а также ибупрофен, при этом основные нарушения были связаны с несоблюдением кратности приема препарата и нерациональным подбором доз ЛС.

Распределение пациентов с «off-label» назначениями ЛС по возрастным группам представлено в таблице 3. Как видно из таблицы, врачи чаще всего не соблюдали официальные рекомендации при лечении пациентов в возрасте от 29 дней до 1 года, что сопоставимо с данными о частоте возникновения НЛР, представленными ранее.

Таблица 3. Распределение по возрасту детей с нежелательными лекарственными реакциями и назначениями «off-label»
 Table 3. Age distribution of children with adverse drug reactions and «off-label» prescriptions

Возраст / Age, including:	Дети с нежелательными лекарственными реакциями / Children with adverse drug reactions (n = 1264)	Дети, получавшие назначения «off-label» / Children, who received «off-label» prescriptions (n = 603)
0–28 дней / 0–28 days	48	19 (39,6)*
29 дней–1 год / 29 days–1 year	420	318 (75,7)
1–3 года / 1–3 years	393	72
3–7 лет / 3–7 years	173	98
7–10 лет / 7–10 years	84	48
10–18 лет / 10–18 years	141	48

*процент от показателя из столбца слева. / *percent of the left column value.

Повышение эффективности и безопасности ЛС, применяемых в детской практике, станет возможным при организации клинических испытаний в различных возрастных группах. Эти исследования необходимо проводить не только в случае разработки и регистрации нового препарата, но и при внесении дополнительных показаний к уже зарегистрированным ЛС, при изменении лекарственных форм либо возрастных ограничений для препаратов, которые уже применяют врачи в практической деятельности.

Заключение

В Республике Крым за период 2011–2016 гг. из всех зарегистрированных НЛР 25% имели место у детей, причем каждая третья нежелательная реакция была зафиксирована у детей первого года жизни. Чаще всего причинами НЛР были противомикробные средства, препараты, влияющие на дыхательную систему, а также нестероидные противовоспалительные средства. Основными клиническими проявлениями НЛР были аллергические реакции.

Следует отметить, что в развитии НЛР в детском возрасте важную роль играет игнорирование официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата.

Основные ЛС, назначаемые «off-label», – цефалоспорины (часто применяемые в педиатрии).

Проведенный анализ показал также, что наиболее часто в педиатрической практике встречаются случаи нерационального выбора доз, а также нарушения кратности введения препаратов.

Метод спонтанных сообщений – основной эффективный инструмент для выявления и изучения структуры «off-label» назначений ЛС у детей. Очевидно, что для повышения качества фармакотерапии в детском возрасте необходимо дальнейшее развитие и совершенствование системы фармаконадзора.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. WHO dictionary of Adverse reactions terminology. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>
2. Цветов ВМ. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2007.
3. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J. Adverse drug reactions in children—a systematic review. PLoS ONE. 2012; P.e24061. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024061>
4. Василевский ИВ. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Медицинские новости. 2014;11(242):6-12.

5. Тополянская СВ. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 7(5):6-10.
6. Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. Paediatr Drugs. 2014;16(4):309-19.
7. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;2(4):37-41.
8. Костылева МН, Белоусов ЮБ, Грацианская АН, Постников СС. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. Фармакоэкономика. 2014;7(1):29-31.
9. Верлан НВ, Кочкина ЕО, Двойникова НА, Рыбалко МВ, Попадюк АВ. Проведение мониторинга безопасности лекарственных средств. Вестник Бурятского государственного университета. Серия: Медицина, фармацевтика. 2014;12:6-8.
10. Доскин ВА, Запрудов АМ. Анализ современных проблем клинической фармакологии и фармакотерапии в педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;3:5-11.
11. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. BMC Med. 2013 Nov 7;11:238. DOI: 10.1186/1741-7015-11-238
12. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. Int J Pediatr. 2014;2014:415815. DOI: 10.1155/2014/415815
13. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep;5(5):703-18. DOI: 10.1517/14740338.5.5.703
14. Федеральный закон ФЗ №61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств».
15. Новый инструмент понимания инструкций, в которых формулировки о возрастных ограничениях для лекарств неконкретны. Доступно по: https://www.kordag.ru/public/new_tool_understanding_instructions
16. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can J Clin Pharmacol. 2007 Winter;14(1):e45-57.
17. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000 Jan 8;320(7227):79-82.
18. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr. 2005 Sep;164(9):552-8. DOI: 10.1007/s00431-005-1698-8
19. Pandolfini C, Provasi D, Rocchi F. The off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational, multicentre study. Acta Paediatr. 2002;91(3):339-47.
20. Turner S, Longworth A, Nunn AJ. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ. 1998 Jan 31;316(7128):343-5.

References

1. WHO dictionary of Adverse reactions terminology. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>
2. Tsvetov VM. Monitoring neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsii lekarstvennykh preparatov v ambulatorno-poliklinicheskom uchrezhdenii na sovremennom etape. Diss. Chelyabinsk, 2007. (In Russian).
3. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J. Adverse drug reactions in children—a systematic review. PLoS ONE. 2012; P.e24061. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024061>

4. Vasilevski IV. Clinical pharmacology and pediatric practice. Meditsinskie novosti. 2014;11(242):6-12. (In Russian).
5. Topolyanskaya SV. Methodological issues of clinical trials in the pediatric population. Pediatric Pharmacology. 2010;7(5):6-10. (In Russian).
6. Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. Paediatr Drugs. 2014;16(4):309-19.
7. Zyryanov SK, Belousov YuB. Drug use in paediatrics: are there any problems? Health Technology Development in the Eurasian Economic Union. 2011;2(4):37-41. (In Russian).
8. Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, Postnikov SS. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014;7(1):29-31. (In Russian).
9. Verlan NV, Rybalko MV, Kochkina EO, Dvoynikova NA, Popadyuk AV. Carrying out monitoring of safety of medicines. Bulletin of the Buryat State University. 2014;12:6-8. (In Russian).
10. Doskin VA, Zaprudnov AM. Analysis of the current problems of clinical pharmacology and pharmacotherapy in pediatrics. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2012;3:5-11. (In Russian).
11. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. BMC Med. 2013 Nov 7;11:238. DOI: 10.1186/1741-7015-11-238
12. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. Int J Pediatr. 2014;2014:415815. DOI: 10.1155/2014/415815
13. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep;5(5):703-18. DOI: 10.1517/14740338.5.5.703
14. Federal'nyi zakon FZ №61 ot 12.04.2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russian).
15. Novyi instrument ponimaniya instruksii, v kotorykh formulirovki o vozrastnykh ogranicheniyakh dlya lekarstv nekonkretny. Available at: https://www.kordag.ru/public/new_tool_understanding_instructions (In Russian).
16. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can J Clin Pharmacol. 2007 Winter;14(1):e45-57.
17. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000 Jan 8;320(7227):79-82.
18. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr. 2005 Sep;164(9):552-8. DOI: 10.1007/s00431-005-1698-8
19. Pandolfini C, Provasi D, Rocchi F. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. Acta Paediatr. 2002;91(3):339-47.
20. Turner S, Longworth A, Nunn AJ. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ. 1998 Jan 31;316(7128):343-5.

Информация о соавторах:

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, кандидат фармакологических наук, генеральный директор Национального научного центра фармаконадзора
Адрес: 127051, Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, 2, корп. 2
Телефон: (800) 777-8604
E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Егорова Елена Александровна, кандидат фармакологических наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
Адрес: 295051, Симферополь, бул. Ленина 5/7
Телефон: (3652) 54-2442
E-mail: elena212007@rambler.ru

Information about co-authors:

Anatolii E. Krashennnikov, PhD in Pharmacology, chief executive officer of National Pharmacovigilance Research Center
Address: 2/2 Malaya Sukharevskaya sq., Moscow, 127051, Russian Federation
Phone: (800) 777-8604
E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Elena A. Egorova, PhD in Pharmacology, assistant of the department of internal medicine №1 with the course Clinical Pharmacology S.I.Georgievsky Medical Academy
Address: 5/7 Lenina ave., Simferopol', 295051, Republic of Crimea
Phone: (3652) 54-2442
E-mail: elena212007@rambler.ru

Издательство «Династия»

выпускает журнал Национального общества диетологов, Общества детских гастроэнтерологов и Международной организации Consensus in Pediatrics
«Вопросы детской диетологии»

Главный редактор

профессор **С.В.Бельмер**

профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета

Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Заместители главного редактора

профессор **И.Я.Конь**

главный научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии

Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи

профессор **А.И.Хавкин**

руководитель отделения гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Журнал ориентирован на широкую аудиторию медицинских работников, охватывающую педиатров, диетологов, гигиенистов, врачей дошкольно-школьных учреждений, организаторов детского здравоохранения.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, посвященные различным аспектам проблемы питания здоровых и больных детей раннего, дошкольного и школьного возраста; в том числе вопросам поддержки грудного вскармливания, питания беременных и кормящих женщин, рационального вскармливания детей первого года жизни, организации питания детей в детских дошкольных и школьных учреждениях, особенностям лечебного питания при различных заболеваниях детского возраста и организации питания в детских больницах и санаториях. Систематически представляется информация о новых специализированных продуктах детского питания и их использовании в питании здоровых и больных детей. Отдельные разделы журнала посвящены вопросам диагностики, лечения и профилактики гастроэнтерологической патологии у детей.

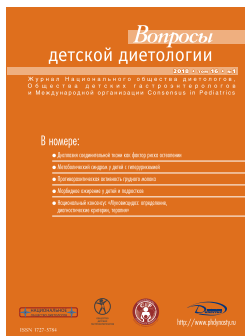
Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Журнал индексируется в Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru