

Сигнальные сообщения в педиатрической практике

*Г. В. Кутехова, Е. О. Журавлева, М. А. Дармостукова, И. И. Снегирева,
Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин, Е. В. Шубникова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

Резюме. Обнаружение и анализ сигналов по безопасности применения лекарственных препаратов у детей являются обязательной частью практики фармаконадзора. Базы данных спонтанных сообщений являются одним из основных источников для обнаружения сигнальной информации о нежелательных реакциях, в том числе и у детей. В глобальной базе данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — VigiBase — содержится информация о более чем 17,5 млн случаев нежелательных реакций, выявленных в 120 странах-членах Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств за весь период существования базы с 1968 г. Из них 1,5 млн случаев приходится на нежелательные реакции, развившиеся в детском возрасте. **Цель работы:** поиск и анализ сигнальной информации в пострегистрационном периоде применения лекарственных препаратов у детей для повышения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике. **Результаты:** данные спонтанных сообщений VigiBase свидетельствуют о том, что прием дезлоратадина у детей может сопровождаться увеличением массы тела. Так как дезлоратадин является активным метаболитом лоратадина, учитывались сообщения не только на дезлоратадин, но и на лоратадин. В числе спонтанных сообщений о безопасности, поступивших в 2016 году в VigiBase, были выделены 44 сообщения о повышении веса при приеме дезлоратадина и 115 сообщений — при приеме лоратадина. Среди них 22 сообщения касаются увеличения веса у детей от 2 до 11 лет. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейского медицинского агентства (ЕМА) рекомендовал обязать держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, содержащих дезлоратадин и лоратадин, внести в инструкции по медицинскому применению информацию о возможном увеличении веса у детей. В сентябре 2017 года Комитет по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА после проведенного обзора и анализа литературных публикаций и данных VigiBase одобрил эти рекомендации. Соответствующие изменения были внесены в инструкции по медицинскому применению для лоратадина в таблетках. **Выводы:** подтверждена важность пострегистрационных исследований, результаты которых могут оказать существенную помощь в обеспечении безопасности фармакотерапии у детей. **Ключевые слова:** лоратадин; дезлоратадин; увеличение веса; сигнал; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; педиатрия; аллергия

Для цитирования: Кутехова ГВ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Аляутдин РН, Шубникова ЕВ. Сигнальные сообщения в педиатрической практике. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):180–186. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-180-186>

***Контактное лицо:** Кутехова Галина Викторовна; Kutekhova@expmed.ru

Signal Messages in Pediatric Practice

*G. V. Kutekhova, E. O. Zhuravleva, M. A. Darmostukova, I. I. Snegireva,
N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin, E. V. Shubnikova

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

Abstract. Detection and analysis of drug safety signals in children is a mandatory part of pharmacovigilance. The criteria for evaluating signals of adverse effects were considered. Spontaneous reports for detecting databases as a source for detecting signaling information about adverse reactions, including in children were used. More than 17.5 million cases of adverse reactions identified in WHO global database of individual case safety reports — VigiBase which was detected since 1968 in 120 countries — members of the WHO Drug Treatment Control Program. Of these, 1.5 million cases of adverse reactions occur in childhood. **Objective:** search and analysis for signal information in the post-marketing period of the use of drugs in children to increase the safety of pharmacotherapy in pediatric practice. **Results:** a causal relationship between desloratadine and weight gain was detected. Desloratadine is an active metabolite of loratadine so the researchers have considered reports on desloratadine and also on loratadine. In VigiBase there are reports

of weight gain when taking desloratadine (44 messages) and loratadine (115 messages) in 2016. Among them, 22 reports on weight gain in children from 2 to 11 years. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medical Agency (PRAC EMA) recommended marketing authorization holders to add an information about weight gain in children in prescribing information of drugs which contains desloratadine and loratadine. In September 2017, the Committee on Drugs for Human Use, following a review and analysis of VigiBase, approved the recommendations of PRAC EMA. Appropriate changes were made to the instructions for medical use for loratadine tablets. **Conclusions.** These results confirm the importance of long post-marketing studies, the results of which will provide significant assistance in improving the safety of pharmacotherapy in children.

Keywords: loratadine; desloratadine; weight gain; signal; pharmacovigilance; drug safety; pediatrics; allergy

For citation: Kutekhova GV, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Snegireva II, Velts NYu, Alyautdin RN, Shubnikova EV. Signal messages in pediatric practice. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):180–186. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-180-186>

*Corresponding author: Galina V. Kutekhova; Kutekhova@expmed.ru

Безопасность применения различных лекарственных средств у детей является одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии. Изучение воздействия лекарственных средств (ЛС) на детский организм чрезвычайно важно, так как они могут оказать негативное влияние на рост и формирование ребенка и повлиять в дальнейшем на качество жизни. Следует иметь в виду, что ЛС, используемые в педиатрической практике, могут иметь отсроченные проблемы по безопасности, которые не были выявлены при проведении клинических исследований. Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов у детей могут иметь особенности, поэтому детей нельзя рассматривать как взрослых, имеющих меньшую массу тела. Для более полного и научно обоснованного профиля безопасности медикаментозной терапии, предназначенной для детей, необходимы долгосрочные пострегистрационные исследования в каждой возрастной группе¹. В этой связи система фармаконадзора во всем мире уделяет особое внимание пострегистрационному мониторингу безопасности ЛС.

Цель работы: поиск и анализ сигнальной информации в пострегистрационном периоде применения ЛС у детей для повышения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике.

Обнаружение и анализ сигналов по безопасности применения ЛС у детей являются обязательной частью практики фармаконадзора. Это играет важнейшую роль в обеспечении новой информацией о рисках фарма-

макотерапии в педиатрической практике². Согласно определению Правил надлежащей практики фармаконадзора (Guideline on good pharmacovigilance practices, GVP) в государствах-членах Евразийского экономического союза, сигналом называется информация, которая предполагает наличие новой причинно-следственной связи или нового аспекта ранее известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением. Такого рода информация может поступать из разных источников. В процессе обработки сигналы проходят следующие этапы³: выявление, валидация, анализ и приоритизация, оценка силы сигнала и значимости на медицинском уровне и выработка рекомендаций по действиям и последующий обмен информацией [1].

Сигналы о нежелательных реакциях (НР) характеризуются количественно и качественно (табл. 1).

При идентификации сигнала особого внимания заслуживают сообщения о новых ЛС, в которых подозреваемая НР обнаружена в первые 5 лет после их выхода на рынок. Для формирования сигнала требуется несколько правильно заполненных и достоверных сообщений⁴. Но необходимо помнить, что даже одно сообщение о тяжелой НР с доказанной высокой степенью причинно-следственной связи может оказаться полезным для дополнения инструкции по медицинскому приме-

¹ Promoting safety of medicines for children. WHO; 2018. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411949/cncd_21112016_87

³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-плюс; 2014. С. 153–78.

⁴ Там же.

Таблица 1. Критерии для оценки сигналов о нежелательных реакциях [2]

Table 1. Criteria for evaluating signals about adverse reactions [2]

Критерии оценки	Описание критериев оценки сигналов о НР
<i>Количественные критерии</i>	
Сила связи	Число сообщений и их клиническая и социальная значимость
<i>Качественные критерии</i>	
Постоянство данных	Наличие характерных признаков, наличие или появление противоположных данных
Взаимосвязь приема ЛС с НР	Место, время, взаимосвязь с дозой, обратимость
Обоснование гипотезы	С точки зрения современного уровня фармакологии
Дополнительные данные для подтверждения	Результат повторного введения, наличие антител к ЛС, достаточные концентрации препарата в организме, необычные метаболиты. Диагностические маркеры
Аналоги	Предшествующий опыт применения ЛС, близких по структуре, известные реакции, присущие ЛС
Характер и качество данных	Характерные симптомы и объективность реакции, точность, полнота и достоверность информации, оценка степени достоверности

нению препарата или введения возрастных ограничений при приеме ЛС детьми. Базы данных спонтанных сообщений являются одним из основных источников для обнаружения сигнальной информации о НР, в том числе и у детей.

В глобальной базе данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — *VigiBase*, существующей с 1968 г., за весь период наблюдений накопилась информация о более чем 17,5 млн случаев НР, выявленных в 120 странах-членах Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Из них 1,5 млн случаев приходится на НР, развившиеся в детском возрасте.

Выявление и валидация сигналов в педиатрической практике являются очень трудоемкими процессами⁵. Наличие определенных проблем, таких как дефицит лекарственных препаратов, одобренных к применению в педиатрии, низкий процент репортирования сообщений о НР у детей и плохое качество заполнения сообщений, повышает значимость выявленного сигнала [1, 3].

При скрининге, направленном на обнаружение сигнала среди детского населения, была отмечена взаимосвязь между приемом дезлоратадина и увеличением массы тела. Так как дезлоратадин является активным метаболитом лоратадина, то учитывались сообщения не только на дезлоратадин, но и на ло-

ратадин [4]. В инструкциях по медицинскому применению ряда препаратов лоратадина, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств⁶, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации, указано, что лоратадин является селективным блокатором периферических H_1 -гистаминовых рецепторов. Оказывает противоаллергическое, противозудное, противоречное действие. Лоратадин не проникает через гематоэнцефалический барьер, не влияет на ЦНС, не оказывает антихолинергического и седативного действия, не вызывает привыкания, совместим с пищей. Лоратадин не связывается с H_2 -гистаминовыми рецепторами и практически не влияет на функции сердечно-сосудистой системы и ритм сердца. Дезлоратадин является основным активным метаболитом лоратадина. Лоратадин и дезлоратадин разрешены к применению у взрослых и детей с определенного возраста (от 2 до 12 лет в зависимости от лекарственной формы препарата и содержания действующего вещества), отпускаются в аптеках без рецепта.

Из спонтанных сообщений о безопасности ЛС, поступивших в 2016 году в глобальную базу данных ВОЗ *VigiBase* из 22 стран, было выделено 115 сообщений о повышении веса при приеме лоратадина и 44 сообщения — при приеме дезлоратадина [4].

В 97 из 115 сообщений об увеличении веса и повышении аппетита, поступивших

⁵ Promoting safety of medicines for children. WHO; 2018.

⁶ Лоратадин. Государственный реестр лекарственных средств; 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=лоратадин>

в VigiBase, лоратадин являлся единственным подозреваемым препаратом. Из них 11 сообщений относились к детям в возрасте от 2 до 11 лет. Случаи использования лоратадина у детей подробнее рассмотрены в таблице 2.

Лоратадин являлся единственным подозреваемым ЛС в 9 из 11 сообщений. Время до начала развития НР варьирует от 1 дня до 7 месяцев. В двух случаях (3 и 4) сообщалось о других подозреваемых препаратах, из которых только один может вызывать увеличение веса. Описан случай у десятилетнего мальчика, который за месяц лечения лоратадином прибавил в весе 4 кг, а после отмены препарата вернулся к исходной массе тела. При повторном назначении у пациента также наблюдалось обратимое увеличение веса. Обращает на себя внимание увеличение веса до 30 кг у ребенка 4 лет (в соответствии с международными нормами, представленными ВОЗ, норма веса для девочек 4 лет от 14,2 до 18,8 кг), которому в течение 2,5 лет проводилась терапия лоратадином [4].

Среди 44 сообщений об увеличении веса и повышении аппетита при применении дезлоратадина, выявленных в 2016 году в VigiBase, в 34 случаях дезлоратадин являлся единственным подозреваемым препаратом. Из них 11 случаев такой НР были отмечены

у детей возрастной группы от 2 до 11 лет. Сообщения о применении дезлоратадина у детей подробнее рассмотрены в таблице 3.

Дезлоратадин являлся единственным подозреваемым ЛС в 5 из 11 случаев. Время до начала развития НР варьирует от 1 дня до 20 месяцев. Описывается случай употребления дезлоратадина мальчиком 7 лет, у которого отмечалось значительное повышение аппетита с первого дня лечения. В результате ребенок за два месяца лечения дезлоратадином прибавил в весе 4,5 кг. После отмены препарата аппетит нормализовался и вес стал уменьшаться. Повторное назначение препарата вновь привело к увеличению аппетита, однако вес пациента контролировали диетой. В другом случае причиной увеличения веса мог быть отек, НР была зафиксирована через 6 дней после окончания приема препарата. В 4 из 11 случаев дети одновременно принимали монтелукаст, в инструкции по применению которого увеличение веса и аппетита также не описаны [4].

За последнее десятилетие число больных аллергическими заболеваниями неуклонно растет. В настоящее время более 150 миллионов европейцев страдают аллергической патологией. Согласно прогнозам, к 2025 году количество людей, страдающих разными формами

Таблица 2. Обзор сообщений в VigiBase за 2016 г. о повышении веса и аппетита при приеме лоратадина у детей
Table 2. Case overview of paediatric reports in VigiBase of weight increase and appetite increased in association with loratadine

№	Возраст лет/пол	Другие подозреваемые (п) или сопутствующие (с) ЛС	Нежелательная реакция (НР)	Время начала НР	Увеличение веса
1	10/М	–	Увеличение веса	В течение 1 мес.	4 кг за 1–2 мес.
2	7/М	Мометазон (с), клобетазон (с)	Увеличение веса и аппетита	В течение 1 мес.	Нет данных
3	10/Ж	Беклометазон (п)	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных
4	4/М	Цетиризин (п)	Гиперчувствительность, увеличение веса	Нет данных	Нет данных
5	10/М	–	Возбуждение, увеличение аппетита	В тот же день	Нет данных
6	8/М	–	Увеличение веса	1 мес.	4 кг за мес.
7	10/Ж	Флутиказон (с)	Увеличение веса	7 мес.	Более 5 кг
8	8/Ж	Флутиказон (с)	Увеличение веса	7 мес.	Более 5 кг
9	8/М	–	Отек зева, увеличение веса	Нет данных	Нет данных
10	4/Ж	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	9 дней	Вес ребенка более 30 кг после 2,5 лет лечения
11	10/М	–	Увеличение веса	Нет данных	Более 22 % лишнего веса

Примечание: «–» означает отсутствие другого подозреваемого или сопутствующего ЛС.

Таблица 3. Обзор сообщений в *VigiBase* за 2016 г. о повышении веса и аппетита при приеме дезлоратадина у детей
Table 3. Case overview of paediatric reports in *VigiBase* of weight increase, obesity and appetite increased in association with desloratadine

№	Возраст лет/пол	Другие сопутствующие (с) ЛС	Нежелательная реакция (НР)	Время начала НР	Увеличение веса
1	9/Ж	–	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных
2	10/Ж	Мометазон (с)	Отек, увеличение веса	21 день	Нет данных
3	10/Ж	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	14 дней	Нет данных
4	6/М	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	12 мес.	Нет данных
5	6/Ж	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	9 мес.	Нет данных
6	7/М	Монтелукаст (с)	Аномальное увеличение веса*	20 мес.	Нет данных
7	4/М	Монтелукаст (с)	Отек лица, передозировка, увеличение веса	12 дней	На 1 кг
8	6/Ж	–	Увеличение веса	1 мес.	Нет данных
9	7/М	–	Увеличение аппетита, увеличение веса	В тот же день	4,5 кг за 2 мес.
10	8/Ж	Беклометазон (с) / формотерол (с)	Увеличение веса	2 мес.	5 кг за 6 мес.
11	11/Ж	–	Увеличение веса	Нет данных	Нет данных

Примечание: «–» означает отсутствие другого сопутствующего ЛС.

* Термин отправителя.

аллергических проявлений, достигнет 50 % населения Европы. До 20 % пациентов страдают тяжелыми формами заболеваний, такими как: бронхиальная астма, анафилактический шок, которые могут приводить к инвалидности или даже к летальному исходу⁷. Многочисленные эпидемиологические исследования в России отмечают неуклонный рост аллергопатологии, особенно у детей [5]. Рост заболеваемости среди детского населения приводит к увеличению ежегодных расходов на госпитализацию и к высокой частоте назначения противоаллергических препаратов⁸.

В 2008 году экспертной группой «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA) ВОЗ был опубликован список требований к пероральным антигистаминным препаратам. По мнению экспертов, успешность терапии должна обеспечиваться селективной блокадой H₁-рецепторов, быстрым наступлением клинического эффекта, продолжительностью действия до 24 часов, высоким

антигистаминным эффектом, отсутствием клинически значимых взаимодействий. Отдельно рассматривались отсутствие седативного эффекта, отсутствие атропиноподобного и кардиотоксического действия, отсутствие увеличения массы тела, возможность использования препаратов во время беременности и периода грудного вскармливания [6].

Увеличение веса не описано в краткой характеристике продукта (Summary of product characteristics, SmPC) Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) для лоратадина и дезлоратадина в форме сиропа, однако описано повышение аппетита, что может оказать непосредственное влияние на увеличение массы тела⁹.

По данным ВОЗ, число детей с избыточным весом или ожирением в возрасте до 5 лет в 2016 году составляет более 41 миллиона человек (0,56 % от всей популяции)¹⁰. Детское ожирение является серьезнейшей проблемой общественного здравоохранения, так как может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и скелетно-мышечным нарушениям. В то же время появ-

⁷ Tackling the Allergy Crisis in Europe — Concerted Policy Action Needed. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). https://www.eaaci.org/images/media/EAACI_Manifesto_brochure_Interactive.pdf

⁸ Airway Allergies — the human and economic burden. World Allergy Week. April 13–19, 2015. http://www.worldallergy.org/UserFiles/WAW2015slides_FINAL.pdf

⁹ Desloratadine 0.5mg/ml Oral Solution. Electronic Medicines Compendium; 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7287/smpc>

¹⁰ Childhood overweight and obesity. WHO; 2018. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>

ление избыточного веса у детей в большинстве случаев является обратимым процессом. Раннее выявление, адекватный терапевтический подход к подбору ЛС у детей в сочетании с диетой и оздоровительными мероприятиями, а также наличие полной информации о возможных побочных действиях препаратов позволяет эффективно осуществлять профилактику и лечение ожирения у детей [7].

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ЕМА рекомендовал обязать держателей регистрационных удостоверений препаратов, содержащих дезлоратадин и лоратадин, внести в инструкции по медицинскому применению информацию об увеличении веса у детей. В сентябре 2017 года Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ЕМА после проведенного обзора и анализа научных публикаций и данных Vigibase одобрил рекомендации PRAC ЕМА¹¹.

Таким образом, принимая во внимание безрецептурный статус лоратадина и дезлоратадина и частоту их применения, необходимо информировать врачей-аллергологов и родителей о проблеме увеличения массы тела при проведении антигистаминной терапии, а также уделять особое внимание обоснованности назначения и длительности проводимой терапии. Рекомендации PRAC ЕМА были внесены в инструкции по медицинскому применению для лоратадина в таблетках, однако для лекарственной формы в виде сиропа, которую наиболее часто назначают детям, такое изменение внесено не было. При анализе актуальных инструкций по медицинскому применению на лоратадин и дезлоратадин, приведенных в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации, отмечено, что некоторые производители уже внесли информацию об увеличении веса в раздел о побочном действии препарата. При мониторинге Российской базы данных спонтанных сообщений «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора сообщений на данную НР у препаратов лоратадина и дезлоратадина найдено не было. При выявлении подобных НР врачам и производителям лекарственных препаратов необходи-

мо сообщать об этом в регуляторные органы: либо онлайн в базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, либо в форме «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», доступной на сайте организации¹².

Представленные данные подтверждают важность пострегистрационных исследований, результаты которых могут оказать существенную помощь в обеспечении безопасности фармакотерапии у детей.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармостукова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NY, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):61–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
2. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Lekarstva. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti = Medicines. Adverse reactions and safety control*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
3. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов ВК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012;(3):23–7. [Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov VK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert*

¹¹ PRAC recommendation on signals (EMA/PRAC/610975/2017). EMA; 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/10/WC500236318.pdf

¹² Карта-извещение. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>

- Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(3):23–7 (In Russ.)]
- Viola E, Conforti A. Desloratadine, loratadine and weight increase in children. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2017;4:15–9. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258800/WPN-2017-04-eng.pdf?sequence=1>
 - Хайтов РМ, Ильина НИ, ред. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Khaitov RM, Il'ina NI, eds. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo = Allergology and immunology: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.)]
 - Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
 - Волосовец ГГ, Душкина АЕ, Настаушева ТЛ. Ожирение у детей: факторы риска, проблемы и перспективы лечения и профилактики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17(2):74–6. [Volosovets GG, Dushkina AE, Nastaushcheva TL. Infant obesity: risk factors, problems and treatment and prophylaxis prospects. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij = Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(2):74–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Кутехова Галина Викторовна, аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Журавлева Евгения Олеговна, начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Дармостукова Мария Андреевна, старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Алыутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Статья поступила 01.10.2018
После доработки 22.11.2018
Принята к печати 26.11.2018

AUTHORS

Galina V. Kutekhova, Analyst of the 1st category of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Eugenia O. Zhuravleva, Head of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Maria A. Darmostukova, Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Irina I. Snegireva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Natalia Y. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Renad N. Alyautdin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Article was received 1 October 2018
Revised 22 November 2018
Accepted for publication 26 November 2018