

УДК 615.065:615.22:616.12-008.46
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>



Оригинальная статья | Original article



Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений

Е.О. Кочкина^{1,✉}, Н.В. Верлан¹, Г.Н. Ковальская¹, Т.В. Толстикова^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, Иркутск, 664049, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», б-р Гагарина, д. 4, Иркутск, 664022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кочкина Елена Олеговна kochkina.elena@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В педиатрии широко применяется практика назначения лекарственных препаратов по показаниям, которые не приведены в инструкции по медицинскому применению (off-label): по данным литературы, оно составляет до 45% в стационаре и 10–20% в амбулаторной практике. Анализ такого применения лекарственных препаратов очень важен для практикующего специалиста, так как позволяет аргументировать свои действия на профессиональном уровне.

Цель работы: анализ возможности применения метода спонтанных сообщений для оценки рисков off-label применения кардиологических лекарственных препаратов у детей на примере Иркутской области.

Материалы и методы: проанализирована информация 25 карт-извещений о случаях развития нежелательных реакций (НР) в детской кардиологии, поступивших в базу данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, и региональные данные АИС Росздравнадзора в период 2009–2020 гг. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось наличие причинно-следственной связи между off-label назначением лекарственного препарата и НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо.

Результаты: по данным сообщений, применение вне инструкции кардиологических препаратов у детей в основном было ассоциировано с развитием таких НР, как ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм. Большинство НР (84%) расценены как серьезные. Препараты были назначены пациентам для лечения сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма. Сообщения о НР поступали в основном из медицинских организаций стационарного типа (75%).

Выводы: изучение безопасности препаратов посредством анализа базы данных спонтанных сообщений является доступным и информативным методом. Для снижения частоты развития НР необходимо формирование настороженности детских кардиологов в отношении возникновения НР при off-label назначении лекарственных препаратов. Надлежащее осуществление фармаконадзора всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение врачей лечебных специальностей в наблюдение за безопасностью лечения, включение в учебные программы профессионального обучения детских кардиологов и педиатров конкретных разделов по практическому функционированию фармаконадзора будут способствовать повышению качества медицинской помощи.

© Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, Г.Н. Ковальская, Т.В. Толстикова, 2023

Ключевые слова: лекарственные средства; off-label; детская кардиология; безопасность лекарственных препаратов; дети; нежелательная реакция; спонтанное сообщение; фармаконадзор; ретроспективное исследование

Для цитирования: Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Ковальская Г.Н., Толстикова Т.В. Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):52–62. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>

Off-Label Prescribing in Paediatric Cardiology: Regulatory Aspects and Safety Assessment by Spontaneous Reporting

E.O. Kochkina^{1,✉}, N.V. Verlan¹, G.N. Kovalskaya¹, T.V. Tolstikova^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, 4 Gagarina Blvd, Irkutsk 664022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena O. Kochkina** kochkina.elena@rambler.ru

ABSTRACT

In paediatrics, it is a common practice to use pharmaceuticals outside the approved Summary of Product Characteristics (i.e. off-label). According to the literature, up to 45% of inpatient paediatric prescriptions and 10–20% of outpatient ones are for off-label uses. It is essential to analyse such uses, as it helps medical practitioners act reasonably and professionally.

The aim of the study was to explore the possibility of using spontaneous reports to assess the risks of the off-label use of cardiac medicinal products in children in the Irkutsk region.

Materials and methods. The authors analysed 25 reporting forms on adverse drug reactions (ADRs) in paediatric cardiac patients from the database of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region and regional data from the Automated Information System (AIS) of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation (Roszdravnadzor) submitted in 2009–2020. The inclusion criterion for reporting forms was a causal relationship between the off-label use of a medicinal product and the ADR that was scored as “possible” or higher on the Naranjo probability scale.

Results. According to the reporting forms, the off-label use of cardiac medicinal products in children was associated with ADRs, such as angioedema, cutaneous symptoms, and bronchospasm. The majority of ADRs (84%) were considered severe. The medicinal products were prescribed for heart failure, arterial hypertension, and cardiac arrhythmias. The majority of ADR reports (75%) were submitted by inpatient medical organisations.

Conclusions. The analysis of spontaneous ADR reporting databases is a simple and informative method for studying the safety of medicinal products. It is necessary to raise awareness of ADRs associated with off-label prescribing amongst paediatric cardiologists in order to reduce the incidence of ADRs. The following contributions will improve the quality of medical care: all parties involved with pharmaceuticals should adhere to good pharmacovigilance practices, medical practitioners should be actively involved in treatment safety monitoring, and the professional training curricula of paediatric cardiologists and paediatricians should include specific units on the practical functioning of pharmacovigilance.

Key words: medicines; off-label use; paediatric cardiology; drug safety; children; adverse drug reaction; spontaneous report; pharmacovigilance; retrospective study

For citation: Kochkina E.O., Verlan N.V., Kovalskaya G.N., Tolstikova T.V. Off-label prescribing in paediatric cardiology: regulatory aspects and safety assessment by spontaneous reporting. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):52–62. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>

Введение

Большинство современных лекарственных препаратов (ЛП) имеют благоприятный профиль соотношения «польза–риск». Вместе с тем известно, что в ряде случаев нежелательные реакции (НР), возникающие при применении ЛП, могут причинять существенный вред здоровью [1, 2]. В нашей стране медицинская помощь оказывается на основе разработанных стандартов с использованием ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, назначение которых осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП) (п. 4 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹). При этом в соответствии с п. 5 статьи 37 данного закона «назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) осуществляется по решению врачебной комиссии». Кроме того, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494², предусмотрено «в случае необходимости индивидуальное применение по жизненным показаниям лекарственного средства, не зарегистрированного на территории Российской Федерации. Решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и утверждается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации».

В настоящее время в клинической практике при назначении лекарственных средств (ЛС) по показаниям, не зарегистрированным в ИМП (off-label), на основании клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами и/или ведущими профильными специалистами, должно быть решение врачебной комиссии и оформление дополнительного информированного согласия на применение препарата. Приказ

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494 затрагивает такие острые вопросы, как назначение ЛП в педиатрии, где широко применяется практика назначения ЛС off-label [1] (по показаниям, которые не зарегистрированы и не приведены в ИМП), а также ЛС, не зарегистрированных на территории Российской Федерации.

В то же время применение ЛП off-label в педиатрической практике распространено во всем мире [2–5]. По данным литературы, применение ЛП off-label имеет место в неонатологии в 90% случаев, 45% препаратов детям назначают off-label в стационаре, 10–20% – амбулаторно [6–7]. Такая ситуация обусловлена тем, что большинство ЛС, применяемых для лечения заболеваний в детском возрасте, не прошли клинических испытаний с участием пациентов детского возраста в ходе процедуры их государственной регистрации и, таким образом, отсутствует научно обоснованная информация о применении этих ЛС у детей. Имеется целый ряд исследований, посвященных данной проблеме [8–10]. В педиатрической кардиологической практике предупреждение прогрессирования патологической симптоматики при ряде серьезных заболеваний часто связано с необходимостью выбора тактики off-label назначений [11, 12], которая может быть сопряжена с повышенным риском развития НР.

Цель работы – анализ возможности применения метода спонтанных сообщений для оценки рисков off-label применения кардиологических ЛП у детей на примере Иркутской области.

Задачи исследования:

- анализ состояния нормативной базы для off-label назначения ЛП детям;
- анализ информации спонтанных сообщений (СС), поступивших в региональную базу данных, о НР на фоне off-label применения кардиологических ЛП у детей;
- систематизация источников поступления информации о НР;
- оценка эффективности метода СС при off-label назначении кардиологических ЛП детям.

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» до середины 2019 г., в последующий период привлекалась информация региональных данных АИС Росздравнадзора. На первом этапе работы анализировали нормативную базу, в качестве юридической основы для работы использовали Федеральные законы, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств³.

На втором этапе осуществляли анализ информации СС. В период с 2009 до 2020 г. была сформирована база данных, включающая 2325 сообщений, из них 581 (24,9%) сообщение содержало данные о НР при применении ЛП в педиатрической практике. Критерием включения карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением ЛП и НР с высокой степенью достоверности (не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [13]).

Использование анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART), обеспечивало валидность данных.

В качестве информационной базы официально утвержденных ИМП ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных средств⁴. Необходимо иметь в виду, что информация о ЛП, приведенная в ИМП отдельными производителями, может различаться. Верификацию применения ЛП проводили в соответствии с информационной базой Государственного реестра лекарственных средств. НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с терминологией Медицинского словаря для регуляторной

деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

В качестве off-label назначений рассматривали:

- применение ЛП в возрасте, официально не разрешенном в ИМП;
- назначение ЛП по незарегистрированным показаниям;
- применение ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- применение ЛП в дозах, отличных от указанных в ИМП;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- применение ЛП по иному пути введения, чем указано в ИМП;
- нарушение целостности неделимой лекарственной формы.

Все результаты заносили в базу данных, разработанную с использованием программы Microsoft Office Excel, 2010. Для проведения анализа информации использовали методы сравнения, описания, контент-анализ.

Статистическую обработку данных проводили с привлечением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft) и Microsoft Excel (2007). Легитимность сравнения данных в малой группе опиралась на тщательный отбор группы сравнения, в которой соблюдались критерии идентичности фоновых показателей. Качественные переменные были описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами.

Результаты и обсуждение

Для оказания медицинской помощи в нашей стране разработаны стандарты лечения с перечнем ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, при назначении которых необходимо соблюдать ИМП. В соответствии с п. 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ применение ЛП, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) осуществляется по решению врачебной комиссии, оформляется протоколом и утверждается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации. В настоящее время в клинической практике при назначении

³ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

ЛС по показаниям, не зарегистрированным в ИМП (off-label), на основании клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами и/или ведущими профильными специалистами, должно быть решение врачебной комиссии и оформление дополнительного информированного согласия на применение препарата.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 16.05.2022 № 1180-р утвержден перечень заболеваний, при которых допускается применение ЛП off-label⁵. В данный перечень входит 21 пункт, которые включают несколько кодов заболеваний, указанных в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. В частности, в список вошли болезни системы кровообращения (в том числе миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность) и врожденные аномалии и пороки развития (в том числе врожденные пороки сердца).

Большинство заболеваний сердца у детей (врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии) сопровождаются признаками сердечной недостаточности (СН). Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, для лечения хронической СН у детей⁶ (далее – клинические рекомендации) применяют такие группы ЛС, как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы β-адренергических рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты и др. Из группы иАПФ для применения в педиатрической практике рекомендованы такие препараты, как эналаприл⁷ и каптоприл⁸, но в ИМП этих препаратов указано, что они противопоказаны детям до 18 лет, безопасность и эффективность их применения у педиатрических пациентов не установлены. Врачу приходится делать выбор между формальной позицией ограничения возможностей лекарственной терапии и той пользой, которую на практике может принести применение

препарата. ЛП должен быть назначен только при отсутствии возможности альтернативной терапии. Оптимальным является принятие решения клинико-экспертной комиссией с участием клинического фармаколога.

Имеющийся опыт применения каптоприла и эналаприла у детей свидетельствует о реализации фармакологического потенциала этих препаратов, но все же информация о возможных осложнениях должна быть в поле зрения специалиста. Дети первых месяцев жизни могут быть более восприимчивыми к неблагоприятным гемодинамическим эффектам каптоприла. В ИМП каптоприла приведены данные о возможном чрезмерном, длительном и непредсказуемом снижении артериального давления (АД) и связанных с ним осложнениях, включая олигурию и судороги⁹. Частыми побочными реакциями при лечении иАПФ являются кашель, связанный с блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой бронхов; азотемия, возможная при снижении клубочковой фильтрации <30 мл/ч; гиперкалиемия за счет калийсберегающего эффекта; гипотония вследствие вазодилатации за счет быстрого воздействия на циркулирующие нейрогормоны. Возможно также развитие ангионевротического отека, нейтропении и тромбоцитопении¹⁰.

Согласно клиническим рекомендациям, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (в частности, лозартан) рекомендованы для лечения СН детям в возрасте с 6 лет. В то же время в ИМП препарата в разделе «Противопоказания к применению» указан детский и подростковый возраст до 18 лет¹¹. Возможные виды побочного действия препарата те же, что и у иАПФ (исключение – отсутствует кашель).

Основным препаратом из группы блокаторов β-адренергических рецепторов, рекомендованным для лечения хронической СН у детей, является карведилол. В клинических рекомендациях указано, что данный препарат можно назначать для лечения детей любого возраста, включая новорожденных. И снова обращаем внимание,

⁵ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16.05.2022 № 1180-р «О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению».

⁶ <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/XCH%20дети%20СПV1.pdf?ysclid=lbmlabbn2h39592139>

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=afa41ccb-2e03-4895-9771-b6872add1eb7

⁸ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc5100cf-309f-4f56-9d28-ee32ff12d110

⁹ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kaptopril-9>

¹⁰ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc5100cf-309f-4f56-9d28-ee32ff12d110

¹¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a35babd3-28fc-470a-819d-dc7079bde1aa

что указанный в ИМП препарата¹² возраст детей до 18 лет является противопоказанием к его применению, а среди НР отмечают одышку, бронхоспазм, кожные аллергические реакции и др.

Диуретики являются неотъемлемой частью комплексного лечения детей с СН. В клинических рекомендациях указаны тиазидные диуретики: гидрохлоротиазид+триамтерен, гидрохлоротиазид, в том числе в сочетании со спиронолактоном. При СН стадий IIБ и III препаратами выбора являются мощные диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид). При этом в ИМП этих препаратов в большинстве случаев имеются ограничения по возрасту. Так, торасемид¹³ противопоказан детям до 18 лет, фуросемид, гидрохлоротиазид – до 3 лет, этакриновая кислота – до 2 лет. Среди перечисленных препаратов только у спиронолактона нет противопоказаний по возрасту.

Для улучшения сократительной способности сердца применяют инотропные препараты, прежде всего дигоксин, относящийся к группе сердечных гликозидов. В соответствии с клиническими рекомендациями, данный препарат назначают детям любого возраста, включая новорожденных. Согласно инструкции, дигоксин противопоказан детям до 3 лет¹⁴, недостаточно изучены антиаритмические препараты IV класса – блокаторы калиевых каналов. С этой целью у детей рекомендуется назначать амиодарон или соталол. Для купирования приступа суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии препаратом первой очереди является аденозин. В ИМП амиодарона¹⁵ и соталола¹⁶ имеются рекомендации «с осторожностью применять в возрасте до 18 лет». Аденозин противопоказан детям до 18 лет¹⁷.

Таким образом, большинство ЛП, рекомендуемых для лечения СН в детской кардиологии, не разрешены к использованию в педиатрической практике. Специалисту сложно действовать строго в рамках ИМП для решения лечебных задач, что объясняет необходимость off-label назначений. В то же время нужно принимать во внимание, что риски осложнений фармакотерапии при применении ЛП off-label у детей недостаточно изучены. Использование ЛП по незарегистрированным показаниям может

стать причиной развития медикаментозных осложнений и прогрессирования болезни.

При off-label назначении ЛС нужно представлять возможные риски, и практика их оценки методом СС весьма актуальна. Существующие противоречия между данными ИМП ЛП и клиническими рекомендациями по лечению заболеваний у детей, в частности СН, приводят к необходимости применения ряда ЛП off-label. Для оценки возможных рисков при off-label назначении ЛП в детской кардиологии может быть применен метод анализа СС. Мы изучили информацию о НР при off-label назначении детям ЛП в кардиологии.

Из базы данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области по указанным критериям для анализа отобраны 25 сообщений о НР, возникших при off-label назначениях в детской кардиологической практике, что составило 1,08% от общего числа сообщений и 4,3% от количества сообщений, поступивших от педиатров. 20 сообщений поступили из стационаров, 5 – из амбулаторно-поликлинических детских медицинских организаций (табл. 1). Следует отметить, что все эти медицинские организации являлись бюджетными учреждениями. Количество сообщений, таким образом, было очень небольшим, и это явилось существенным ограничением исследования, которое не позволило нам сделать выводы о реальной частоте НР при off-label применении кардиологических ЛП у детей.

При оценке данных по динамике сбора извещений о НР при off-label назначениях в детской кардиологии за 10-летний период отмечено увеличение сообщений о НР на 55,1% в 2013 г., то есть на пятый год от времени поступления первой информации в базу данных. После проверок Росздравнадзора отмечалось возрастание активности профильных специалистов (кардиологов) при обсуждении назначения ЛП по льготному отпуску.

Извещения о НР при off-label применении касались 15 различных групп фармакологических препаратов по АТХ-классификации. Наибольшее количество сообщений относилось к противомикробным препаратам для системного использования, на втором месте были ЛП для лечения

¹² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1cb5daf-c088-41dc-b17a-2fe0af8e79af

¹³ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09d35a05-8cc8-4cf6-8643-d24b0cc1e27e

¹⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d4d2ac69-f9ca-4082-afbc-7178acc85409

¹⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a13a3b57-bbd3-4ee6-b38f-7b35a87bbc4c

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4504afe9-1319-4960-bc84-ab04c51544af

¹⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bbaa676-dacd-47ac-a6f7-4a6a5dde793d

Таблица 1. Источники поступления сообщений о нежелательных реакциях при назначении лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии (по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

Table 1. Sources of reports on adverse drug reactions associated with off-label prescribing in paediatric cardiology (according to the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Источник сообщения <i>Report source</i>	Количество сообщений <i>Number of reports</i>	
	ед./pcs	%
Детские больницы <i>Paediatric hospitals</i>	18	72,0
Специализированные больницы (в том числе по профилю медицинской помощи), а также специализированные больницы государственной и муниципальной систем здравоохранения <i>Specialised hospitals (including specialty ones) and hospitals belonging to the federal and local health systems</i>	2	8,0
Детские поликлиники <i>Paediatric polyclinics</i>	5	20,0
Всего <i>Total</i>	25	100,0

заболеваний нервной системы, затем – для лечения заболеваний пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой патологии (вазоактивные, антигипертензивные, антиаритмические).

При рассмотрении гендерно-возрастных характеристик пациентов установлено, что чаще НР при применении кардиологических препаратов развивались у девочек (в 17 случаях, 68,0%), реже – у мальчиков (в 8 случаях, 32,0%). Наибольшее количество случаев НР (20) зафиксировано у пациентов в возрасте от 1 до 14 лет (уровень значимости $p < 0,05$). Перечень зарегистрированных НР был разнообразным. В частности, у пациентов были отмечены ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм, нарушения сердечного ритма.

В 15 случаях (60%) ЛС применялись по незарегистрированным показаниям. При определении состояний, по поводу которых пациентам назначались ЛП off-label, выявлено, что наиболее часто это касалось антиаритмических препаратов и ЛС для терапии хронической СН – 10 случаев (40%). При этом в 7 случаях (28%) дозы превышали рекомендуемые в клинических рекомендациях, кратность приема не соответствовала ИМП в 5 назначениях (20%). Наличие противопоказаний к применению ЛП выявлено в 3 ситуациях (12%), нарушения целостности неделимой формы – в 9 случаях (36%), неэффективность терапии была отмечена в одном случае (4%). В одном сообщении зафиксировано применение неблагоприятной лекарственной комбинации.

НР, описанные в 21 сообщении (84%), были расценены как серьезные: госпитализация и ее

продление, угроза жизни, клинически значимое событие. В 17 случаях (68%) нежелательные эффекты были указаны в ИМП препарата, то есть были ожидаемы (но отражались на клиническом состоянии пациентов с необходимостью проведения корректирующих лечебных мероприятий), в 8 случаях (32%) они были неожиданными: повышение активности трансаминаз, фотосенсибилизация, нарушение сердечного ритма. Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий.

Были проанализированы возможные факторы риска развития НР (отягощенный аллерго- и лекарственный анамнез, патология экскреторных органов, одновременное применение большого количества ЛС). У половины пациентов сочетались два фактора риска. Предположение о том, что такое фоновое отягощение могло сказаться на трактовке причинного фактора, исключалось верификацией события по критериям шкалы Наранжо.

Степень достоверности причинно-следственной связи во всех случаях была высокой (определенная, вероятная, возможная). В двух извещениях приведена информация о применении нескольких подозреваемых ЛП.

В настоящее время организовать лечебный процесс в педиатрическом стационаре без применения препаратов off-label невозможно, это особенно актуально при оказании медицинской помощи детям с тяжелыми заболеваниями. По данным нашего анализа доля таких назначений может составлять 60–70%. Однако полученные нами результаты и данные

литературы [14–16] свидетельствуют о том, что при применении ЛП off-label могут развиваться НР. Следовательно, подтверждается постулат, что препараты должны назначаться только по установленным показаниям [16–18].

Основными причинами лекарственных осложнений, видимо, являются фармакологические характеристики ЛС. У детей их проявления часто не установлены: в ИМП при изложении специфического действия у особых групп пациентов в таких случаях приводится фраза «исследования на детях не проводились». Немаловажным моментом при этом является то, что при изучении патогенеза заболеваний не определены их особенности в различные периоды детства. Следовательно, теоретически применение ЛС off-label должно рассматриваться как самостоятельный фактор риска.

Обязанность осуществления фармаконадзора возложена на все субъекты обращения ЛС¹⁸, в том числе на медицинские организации и пациентов [19, 20]. По информации, поступившей в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, основными источниками сообщений о НР при применении ЛП off-label в детской кардиологии являлись стационары, меньшую активность проявляли амбулаторно-поликлинические организации. Тот факт, что основной объем сообщений о серьезных НР поступил из стационаров, является закономерным, поскольку при возникновении НР коррекцию неблагоприятной симптоматики приходилось проводить в стационарных условиях.

Актуальным оказался вопрос качества заполнения карт-извещений. В трети случаев возникла необходимость уточнения информации, проведения консультаций по трактовке возникшего события. Ранее при анкетировании врачей в период прохождения ими тематического усовершенствования по вопросам фармаконадзора нами выявлено, что 85% из них никогда не заполняли сообщения о НР. Большинство практикующих врачей предпочитают передавать информацию специалисту, ответственному за фармаконадзор в медицинской организации. А ведь важно, чтобы врачи сами умели выявлять и оценивать степень достоверности причинно-следственной связи, не боялись сообщать о развитии НР, умели заполнять карту-извещение о НР.

При назначении ЛС off-label необходима всесторонняя оценка соотношения «польза–риск», и не всегда такое назначение оправдано. Знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ СС, может быть условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения. С другой стороны, использование метода СС не позволяет оценить истинную частоту событий, в том числе в связи с «недосообщением» информации. По данным литературы [20, 21], причинами этого могут быть низкая мотивация врачей, нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений, недостаточные знания врачей и пациентов в области фармаконадзора, боязнь административных наказаний и постановки под сомнение компетентности врача, который назначает тот или иной препарат.

Определенные сложности вызывает и диагностика НР у детей различных возрастных групп. Так, у детей раннего возраста могут развиваться НР, связанные с нарушением режима назначения ЛП, с отсутствием возможности прогнозирования лекарственных взаимодействий [22, 23]. Нужно согласиться с тем, что мотивация проводить такую работу связана с мнением конкретного специалиста. Инициатива, видимо, должна исходить от уполномоченных по фармаконадзору и от экспертов по внутреннему контролю качества медицинской помощи. Тем не менее данный метод, безусловно, полезен для оценки текущих тенденций и предотвращения рисков, создающих угрозу здоровью.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что off-label применение ЛП в педиатрической кардиологической практике приводило к развитию НР в 4,3% случаев. НР были зарегистрированы при off-label применении ЛП для лечения хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма. В основном с развитием НР было ассоциировано применение вазоактивных, антиаритмических, антигипертензивных препаратов. При этом спектр НР был широким (ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм, нарушение сердечного ритма, повышение активности трансаминаз и др.).

Таким образом, изучение безопасности препаратов посредством анализа базы данных СС

¹⁸ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

является доступным и информативным методом. Анализ роли off-label использования ЛП в развитии осложнений фармакотерапии у пациентов детского возраста и структуры НР, в том числе с помощью метода СС, позволит прогнозировать риски лекарственной терапии. Крайне важно понимать, какие группы ЛП и какие возрастные категории пациентов заслуживают наибольшего внимания, прицельного динамического наблюдения и формирования адекватных схем назначения.

Определение основных характеристик и закономерностей развития НР, изученность деталей создают условия для приемлемости использования этих данных при определенных заболеваниях. Эти данные позволяют определить основные направления деятельности специалистов по минимизации рисков лекарственных

осложнений, в частности, по контролю триггерных факторов, и создать матрицы соответствия показаний и противопоказаний препарата состоянию пациента.

Для снижения частоты развития НР необходимо формирование настороженности врачей, в том числе кардиологов, на предмет возникновения НР при off-label назначении ЛП детям. Надлежащее осуществление фармаконадзора всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение врачей лечебных специальностей в наблюдение за безопасностью лечения, включение в учебные программы профессионального обучения кардиологов и педиатров конкретных разделов по практическому функционированию методов фармаконадзора будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

Литература / References

1. Титова АР, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК, Глаголев СВ. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016;95(6):75–84.
Titova AR, Asetskaia IL, Polivanov VA, Zyryanov SK, Glagolev SV. Off-label structure of drugs prescription for children: an analysis of the Russian spontaneous reports database. *Pediatrics*. 2016;95(6):75–84 (In Russ.).
2. Мустафина-Бредихина ДМ. Применение лекарственных препаратов off-label: международный опыт и перспективы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2015;1(7):77–9.
Mustafina-Bredikhina DM. Off-label prescription drugs use: international practice and perspectives on Russia. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2015;1(7):77–9 (In Russ.).
3. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(1):18–25.
<https://doi.org/10.2174/1574884712666170317161935>
4. Титова АР, Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Поливанов ВА. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(3):304–8.
Titova AR, Asetskaia IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Off-label drug use in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(3):304–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1355>
5. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Cecilia M, Fernández-Llamazares CM. Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28–36.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026>
6. Колбин АС, Шабалов НП, Любименко ВА. Частота использования нелецензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(4):35–40.
Kolbin AS, Shabalov NP, Lyubimenko VA. Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: data of the pharmaco epidemiological research. *Pediatric Pharmacology*. 2007;4(4):35–40 (In Russ.).
7. Василевский ИВ. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014;(6):5–23.
Vasilevsky IV. Clinical pharmacology and pediatric practice. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2014;(6):5–23 (In Russ.).
8. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1222–7.
<https://doi.org/10.1007/s11096-015-0191-3>
9. Титова АР, Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Поливанов ВА. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. *Качественная клиническая практика*. 2016;(4):54–62.
Titova AR, Asetskaia IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. The Russian study of “off-label” drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Good Clinical Practice*. 2016;(4):54–62 (In Russ.).
10. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. 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 BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(3):23–7 (In Russ.).
11. Бокерия ЕЛ, Шумакова ОВ, Иванец ТЮ, Казанцева ИА. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):26–33. Bokeriya EL, Shumakova OV, Ivanets TYu, Kazantseva IA. Diagnostics and treatment of chronic heart failure in newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(4):26–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-26-33>
 12. Драпкина ОМ, Шепель РН, Марцевич СЮ, Кутишенко НП, Бернс СА, Булгакова ЕС и др. Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей. *Кардиология*. 2021;61(5):41–50. Drapkina OM, Shepel RN, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Berns SA, Bulgakova ES, et al. Assessment of awareness and experience of using off-label drugs by doctors of clinical specialties. *Kardiologiya*. 2021;61(5):41–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1510>
 13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
 14. Марцевич СЮ, Навасардян АР, Комкова НА. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667–75. Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667–75 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674>
 15. Габай ПГ, Багмет НА. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации. *Российский следователь*. 2017;(17):19–24. Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. *Russian Investigator*. 2017;(17):19–24 (In Russ.).
 16. Вольская ЕА. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017;(7–8):6–10. Volskaya EA. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. *Remedium*. 2017;(7–8):6–10 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10>
 17. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;2(4):37–41. Zyryanov SK, Belousov YuB. Drug use in pediatrics: are there any problems? *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011;2(4):37–41 (In Russ.).
 18. Завидова СС, Намазова-Баранова ЛС, Тополянская СВ. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010;10(1):6–14. Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatric Pharmacology*. 2010; 7(1):6–14 (In Russ.).
 19. Бунятян НД, Коробов НВ, Утешев ДБ, Яворский АН. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):49–53. Bunyatyan ND, Korobov NV, Uteshev DB, Yavoriskii AN. Off-label drugs: some aspects of their use and promotion. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2010;(2):49–53 (In Russ.).
 20. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. Krashennnikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of population into pharmacovigilance system. *Perm Medical Journal*. 2018;35(4):50–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>
 21. Хосева ЕН, Морозова ТЕ. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). *Качественная клиническая практика*. 2013;(3)40–5. Khoseva EN, Morozova TE. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (review). *Good Clinical Practice*. 2013;(3)40–5 (In Russ.).
 22. Кузнецова ЕЮ, Овчинникова ПП, Семенчева АС. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9–1(99):133–8. Kuznetsova EYu, Ovchinnikova PP, Semencheva AS. The problem of applying “off-label” medication in Russia. *International Research Journal*. 2020;9–1(99):133–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.99.9.022>
 23. Цыганкова ОВ, Батлук ТИ, Латынцева ЛД, Платонов ДЮ, Ахмеджанов НМ. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):130–4. Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD, Platonov DYu, Akhmedzhanov NM. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):130–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Кочкина* – концепция и дизайн исследования, сбор карт-извещений, введение данных в АИС Росздравнадзора; *Н.В. Верлан* – анализ нормативных документов, написание и редактирование текста рукописи; *Г.Н. Ковальская* – концепция исследования, сбор данных литературы, редактирование текста рукописи; *Т.В. Толстикова* – анализ данных литературы, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Н.В. Верлан является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena O. Kochkina* conceptualised and designed the study, collected the ADR reporting forms, entered the data to the AIS of Roszdravnadzor. *Nadezhda V. Verlan* analysed regulatory documents, drafted and edited the manuscript. *Galina N. Kovalskaya* conceptualised the study, collected literature data, and edited the manuscript. *Tatiana V. Tolstikova* analysed literature data and drafted the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Nadezhda V. Verlan is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кочкина Елена Олеговна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

kochkina.elena@rambler.ru

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

nadverlan@mail.ru

Ковальская Галина Николаевна, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

kovalskaya_gn@mail.ru

Толстикова Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

tv_tolstikova@mail.ru

Elena O. Kochkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

kochkina.elena@rambler.ru

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

nadverlan@mail.ru

Galina N. Kovalskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

kovalskaya_gn@mail.ru

Tatiana V. Tolstikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

tv_tolstikova@mail.ru

Статья поступила 30.09.2022

После доработки 30.01.2022

Принята к печати 10.03.2023

Received 30 September 2022

Revised 30 January 2022

Accepted 10 March 2023