

О БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ

Титова А.Р.¹, Пастернак Е.Ю.², Асецкая И.Л.^{1,3}, Зырянов С.К.³,
Поливанов В.А.¹, Аляутдин Р.Н.², Романов Б.К.².

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Москва, Россия

Резюме: В статье рассматривается вопрос безопасности применения разных групп антибактериальных препаратов у детей. Проведен анализ спонтанных сообщений в отечественной базе данных за 2012 г., содержащих информацию о серьезных нежелательных реакциях (НР) на антибиотики в детской популяции. Наряду с оценкой общей структуры серьезных НР и их распределения по системно-органным классам проанализирована роль различных фармако-терапевтических групп антибактериальных препаратов в развитии неблагоприятных последствий фармакотерапии. Особое внимание в статье уделено назначениям, не соответствующим данным инструкций по применению («off-label» назначениям), изучена их частота и структура. Показано, что антибактериальные препараты являются частой причиной развития серьезных НР у детей, а их использование «off-label» – дополнительный фактор риска подобных реакций.

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

Библиографическое описание: Титова А.Р., Пастернак Е.Ю., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 12–22.

ON THE SAFETY OF ANTIBACTERIAL DRUGS USED IN PEDIATRICS

Titova A.R.¹, Pasternak E.Y.², Asetskaya I.L.^{№ 3}, Zyryanov S.K.³,
Polivanov V.A.¹, Alyautdin R.N.², Romanov B.K.²

¹ Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» under Roszdravnadzor, 109074, Russia, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow

Summary: The safety of application of different groups of antibacterial drugs in pediatrics among children is discussed in this article. The analysis was made of spontaneous reports in the national database for 2012, containing information about serious adverse reactions (AR) on antibiotics in the pediatric population. In addition to evaluating the overall structure of serious AR and their distribution to system organ classes, the role of different pharmacotherapeutic groups of antibacterial drugs in the development of adverse effects of pharmacotherapy was analyzed. Particular attention was drawn to «off-label» prescriptions; their frequency and structures. It was shown that antibiotics are common cause of serious AR among children, and their use as «off-label» prescribed drugs is an additional risk factor for such reactions.

Key words: antibacterial drugs, adverse reaction, children, spontaneous reports, «off-label» prescriptions.

Bibliographic description: Titova AR, Pasternak EY, Asetskaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA, Alyautdin RN, Romanov BK. On the safety of antibacterial drugs used in pediatrics. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 12–22.

Введение. Антибактериальные препараты (АБП) являются одними из наиболее широко применяемых медикаментов как у взрослых, так и у детей. Следует помнить, что безопасность и переносимость назначаемых АБП не менее важна, чем их эффективность. По данным Shehab N. и соавт., изучавших причины обращения населения США за неотложной медицинской помощью в 2004-2006 гг., нежелательные реакции (НР), вызванные применением АБП, являются причиной каждого 5-го случая (19,3%) таких обращений. Среди осложнений терапии АБП наиболее частыми были аллергические реакции (78,7%), далее следуют нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, поражения печени и почек [1].

Оценка безопасности лекарственных средств (ЛС) в педиатрической популяции должна проводиться особенно тщательно. Во-первых, растущий организм ребенка по сравнению с взрослыми имеет существенные отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., что может приводить к развитию НР, характерных только для детской популяции. Кроме того, лечебные препараты могут специфически влиять на физическое и когнитивное развитие ребенка, иммунное и половое созревание. Во-вторых, проблема безопасности многих ЛС, в том числе антибактериальных, может быть связана с высокой частотой их применения с медицинской целью не в соответствии с официально утвержденной инструкцией («off-label»), что чаще приводит к развитию нежелательных реакций [2, 3]. Детская популяция в связи с ограниченным количеством педиатрических клинических исследований является одной из самых уязвимых в отношении подобного использования лекарственных препаратов (ЛП).

Существующая сегодня нормативно-правовая база Европейского союза и США по проведению клинических исследований в педиатрической популяции обеспечивает получение информации об эффективности и безопасности применения медикаментов у детей, способствует их рациональному использованию [4]. Однако гарантией полного представления о профиле безопасности, в частности, АБП у детей может служить только сочетание адекватно организованных клинических исследований в детской популяции с хорошо налаженной работой системы фармаконадзора в стране. Одним из основных методов фармаконадзора во многих странах, в том

числе и в РФ, является метод спонтанных сообщений (СС). Метод основан на информировании специалистами здравоохранения уполномоченного федерального органа (в РФ – Росздравнадзора) о выявляемых НР. Отдельные СС вносятся в компьютерную базу данных (подсистема «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора). Анализ этой, по существу, национальной базы данных о НР позволяет получить ценные сведения о безопасности ЛП при их применении в широкой клинической практике.

Цель работы. Изучить безопасность применения АБП у детей в возрасте до 18 лет на основе анализа спонтанных сообщений о серьезных НР, поступивших в 2012 году в базу данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Задачи:

1. Провести анализ общей структуры серьезных НР при применении АБП у детей (классификация НР по степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС), критериям серьезности, предвиденности/непредвиденности; распределение детей по полу и возрасту).

2. Оценить роль различных фармакотерапевтических групп АБП в развитии серьезных НР у детей.

3. Проанализировать распределение серьезных НР на АБП по системно-органным классам.

4. Определить структуру «off-label» назначений детям АБП и их роль в развитии серьезных НР.

Материалы и методы. Объектом исследования в данной работе были спонтанные сообщения о серьезных НР при применении АБП у детей в возрасте до 18 лет, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за 2012 год.

При установлении серьезности и предвиденности/непредвиденности НР использовались определения, содержащиеся в статье 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Анализу подлежали первичные сообщения с учетом важной информации, содержащейся в некоторых повторных сообщениях. Исключались из исследования дубликаты и несоответствующие требованиям СС.

Оценка степени достоверности ПСС между развитием серьезной НР и применением антибиотика оценивалась по шкале Наранжо [5]. После определения ПСС дальнейшему анализу подвергались только СС с высокой степенью достоверности (определенная, вероятная и возможная).

Для верификации непредвиденных НР и выявления «off-label» назначений использовались утвержденные в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Все «off-label» назначения у детей были структурированы следующим образом: использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению; назначение ЛС по неза-регистрированным показаниям; использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по не указанному в инструкции пути введения ЛП [6].

Антибактериальные препараты классифицировались согласно анатомо-терапевтико-химической классификации ЛС (АТХ) [7].

НР распределялись по системно-органному классам в соответствии с Тер-

минологией нежелательных реакций ВОЗ (WHO-ART) [8].

В работе использовалась классификация возрастных периодов у детей Н.П. Гундобина, согласно которой выделяются следующие периоды: новорожденности (до 4 нед.), грудного возраста (4 нед. до 12 мес.), преддошкольного периода (от 1 года до 3 лет), дошкольного периода (3-6 лет), младшего школьного периода (7-11 лет) и старшего школьного периода (12-17 лет) [9].

Результаты исследования

Структура спонтанных сообщений с развитием серьезных НР при применении АБП у детей. Согласно критериям серьезности в базе данных «Фармаконадзор» в 2012 г. у детей до 18 лет выявлено всего 392 СС, содержащих информацию о серьезных НР, из них на АБП приходилось 135 СС (34,4%). Следует отметить, что по нашим данным группа антибиотиков являлась наиболее частой причиной развития серьезных НР у детей, существенно опережая другие группы ЛС.

Оценка степени достоверности ПСС между НР и приемом АБП представлена в таблице 1.

Таблица 1. Достоверность причинно-следственной связи между нежелательными реакциями и приемом антибактериальных препаратов

Причинно-следственная связь	Количество спонтанных сообщений (абс.)	Количество спонтанных сообщений (%)
Определенная	1	0,7
Вероятная	48	35,6
Возможная	72	53,3
Сомнительная	2	1,5
Условная	1	0,7
Неклассифицируемая	11	8,2
Всего	135	100,0

Таким образом, количество СС с высокой степенью достоверности ПСС «НР-ЛП» (определенная+вероятная+возможная) составило 121 (89,6%), с низкой (сомнительная+условная+неклассифицируемая) – 14 (10,4%). В дальнейшем анализировались только СС с высокой степенью достоверности ПСС.

Критериями серьезности указанных НР чаще всего являлась госпитализация или ее продление (76,3%), угроза жизни – в 22,3% случаев, инвалидность и смерть определяли серьезность НР каждая только в 1 случае (0,7%) (таблица 2). При этом в 14 сообщениях критериями серьезности НР одновре-

менно являлись и госпитализация, и угроза жизни.

Один случай летального исхода связан с развитием анафилактического шока у ребенка 2 лет 8 месяцев, весом 12 кг после внутримышечного введения 100 мг цефотаксима, назначенного с целью лечения внебольничной полисегментарной пневмонии. В анамнезе не было указаний на наличие аллергических реакций в прошлом. АБП назначался без нарушений инструкции по медицинскому применению.

Эксперт оценил ПСС между применением цефотаксима и развитием НР, приведшей к летальному исходу, как вероятную.

Таблица 2. Критерии серьезности нежелательных реакций

Критерий серьезности	Количество НР (абс.)	%
Госпитализация или ее продление	103	76,3
Угроза жизни	30	22,3
Инвалидность	1	0,7
Смерть	1	0,7
Всего	135	100,0

Далее нами было проанализировано распределение детей по полу и возрасту.

Так, количество сообщений о серьезных НР, касающихся девочек, составили 66 (54,6%), мальчиков – 54 (44,6%) и в одном случае (0,8%) пол ребенка был неизвестен.

По возрастным группам дети распределились следующим образом:

- Период новорожденности – 4 (3,3%);

- Грудной возраст – 29 (24%);
- Преддошкольный период – 27 (22,3%);
- Дошкольный период 26 (21,5%);
- Младший школьный период – 13 (10,7%);
- Старший школьный период – 22 (18,2%).

Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Распределение детей по возрастным группам (в процентах)

Возрастная группа	Возраст	%
Период новорожденности	до 4 нед.	3,3
Грудной возраст	с 4 нед. до 12 мес.	24,0
Преддошкольный возраст	1-3 года	22,3
Дошкольный возраст	3-6 лет	21,5
Младший школьный возраст	7-11 лет	10,7
Старший школьный возраст	12-17 лет	18,8

Большая часть серьезных НР при приеме АБП приходится на детей трех возрастных групп: грудного возраста, преддошкольного и дошкольного возрастов (24,0%, 22,3% и 21,5% соответственно), наименьшее количество серьезных НР зафиксировано у новорожденных (3,3%). На момент развития НР 86 детей из 121 (71%) были младше школьного возраста.

В одном из СС могла содержаться информация о развитии сразу нескольких нежелательных реакций, поэтому количество анализируемых извещений (121) и описан-

ных НР (137) не совпадало. Кроме того, в одном из СС в качестве подозреваемого ЛС могли выступать сразу несколько антибактериальных препаратов, следствием чего явилось несоответствие количества ЛП (136) и числа СС с высокой степенью достоверности ПСС (121).

При анализе всех серьезных НР на предмет предвиденности/непредвидимости нами в отдельную группу были выделены случаи неэффективности антибактериальной терапии. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Предвиденность/непредвиденность нежелательных реакций

Предвиденность/непредвиденность НР	Количество НР (абс.)	%
Предвиденная	122	89,1
Непредвиденная	8	5,8
Неэффективность	7	5,1
Всего	137	100,0

Как видно из таблицы, абсолютное большинство серьезных НР на АБП являлись известными и были описаны в инструкции по их медицинскому применению. Тем не менее, 8 реакций оказались непредвиденными. Нами было выделено 2 группы: истинные непредвиденные НР, не описанные во всех инструкциях к препаратам с одним международным непатентованным названием (МНН) и реакции, информация о которых не содержится в инструкции к подозреваемому ЛП с определенным торговым названием (ТН), но упомянутые в инструкциях референтного препарата или других воспроизведенных (генерических) препаратов.

Примером истинной непредвиденной серьезной НР может служить случай развития кандидоза у ребенка 22-дневного возраста при приеме препарата Урофосфабол (МНН – фосфомицин), назначенного с целью терапии пневмонии. Данная НР не указана ни в одной инструкции по медицинскому применению препаратов с МНН – фосфомицин. К этой же группе непредвиденных НР были отнесены: случай развития дерматита в месте инъекции препарата с МНН – ампициллин; появление рвоты, отека лица на фоне приема ванкомицина; развитие крапивницы и токсико-

кодермии при терапии гентамицином; геморрагической сыпи – на фоне лечения препаратом с МНН – меропенем.

Примером непредвиденной НР второй группы может служить случай развития синдрома Стивенса-Джонсона у подростка 17 лет на фоне терапии внебольничной пневмонии препаратом с ТН «Сультасин» (МНН – ампициллин+сульбактам). Данная НР не описана в разделе «Побочные эффекты» инструкции по медицинскому применению препарата «Сультасин», но информация о ней содержится в инструкциях к другим ЛП с МНН – ампициллин+сульбактам. Стоит отметить, что НР, описанные в инструкции к подозреваемому препарату и встречающиеся не во всех инструкциях к препаратам с тем же действующим веществом, рассматривались нами как предвиденные. Подобные ситуации требуют принятия регуляторных решений по гармонизации инструкций на уровне национальных органов фармаконадзора.

Анализ роли различных фармакотерапевтических групп АБП в развитии серьезных НР у детей. Распределение АБП на фармако-терапевтические группы согласно классификации АТХ представлено в таблице 5.

Таблица 5. Распределение антибактериальных препаратов по АТХ-классификации

Группы препаратов	Количество назначений (абс.)	%
Противомикробные препараты системного действия	136	100,0
Бета-лактамы антибиотики, пенициллины	25	18,4
Бета-лактамы антибактериальные препараты другие	57	41,9
Макролиды, линкозамиды и стрептограмин	7	5,2
Сульфаниламиды и триметоприм	2	1,5
Аминогликозиды	4	2,9
Хинолоны	1	0,7
Антибактериальные препараты другие	10	7,3
Противотуберкулезные препараты	30	22,1

Наиболее часто серьезные НР у детей вызывают бета-лактамы антибиотики. Они указывались как подозреваемые препараты 82 раза (60,3%), из них антибиотики пенициллинового ряда (J01C) – 25 раз (18,4%), а цефалоспорины (I-IV поколений) и карбапенемы (J01D) – 57 раз (41,9%). Среди цефалоспоринов преобладали препараты III поколения – цефтриаксон (21 назначение) и цефотаксим (10), и I поколения – цефазолин (14 назначений). Карбапенемы представлены меропенемом в 4 случаях и имипенемом+циластатин – в двух. Тот факт, что бета-лактамы антибиотики более часто, чем другие группы АБП,

рассматриваются как причина серьезных НР у детей, возможно, объясняется широким их применением в детском возрасте, так как препараты этой группы имеют наиболее благоприятное соотношение польза/риск. Вторую позицию занимают противотуберкулезные препараты (J04A), они указывались 30 раз (22,1%). Один случай применения в детском возрасте препарата из группы хинолонов будет рассмотрен ниже.

Анализ распределения серьезных НР на АБП по системно-органным классам. В таблице 6 приведено распределение серьезных НР, вызванных применением антими-

кробных препаратов по системно-органным классам.

Наиболее часто АБП вызывают поражение со стороны кожи и ее производных – 73 НР (53,2%). В большинстве случаев критерием серьезности в этой группе НР была «госпитализация или ее продление», другие критерии указаны отдельно. Поражения кожи были представлены следующими НР: крапивница (27 случаев), кожная сыпь (18 случаев), токсикодермия (14 случаев, из них в 2-х отмечена угроза жизни), ангионевротический отек (8 случаев, из них в 2-х – угроза жизни), мультиформная экссудативная эритема (3 случая, из которых в 2-х также имелась угроза жизни), по одному случаю развития геморрагической сыпи, синдрома Лайелла (госпитализация и угроза жизни) и синдрома Стивенса-Джонсона (госпитализация и угроза жизни).

В 20 случаях (14,6%) описаны серьезные НР, относящиеся к группе «основные поражения организма в целом», куда вошли, в частности, такие НР как анафилактический шок (8 случаев), неэффективность, отеки различной локализации. При-

мерно с такой же частотой встречаются нарушения со стороны печени и желчных путей (18 случаев, 13,1%), представленные в основном токсическим гепатитом, развившемся на фоне приема противотуберкулезных препаратов (14 случаев). Более редко (по 6 случаев, 4,4%) встречаются поражения желудочно-кишечного тракта (1 случай антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема цефазолина, 1 случай диареи – на цефуроксим, 2 случая тошноты – на пиразинамид, 2 случая рвоты – на изо니아зид и ванкомицин) и расстройства дыхательной системы (1 случай одышки – на ванкомицин, 2 отека гортани – на цефотаксим и амоксициллин+клавулановая кислота, 3 случая бронхоспазма, из них – 2 на тобрамицин и 1 на цефтриаксон). К группе «поражения крови» отнесены 5 серьезных НР (3,6%), среди них: развитие анемии, тромбоцитопении и лейкопении на фоне приема ципрофлоксацина, 1 случай развития тромбоцитопенической пурпуры при назначении сульфаметоксазола+триметоприма, 1 случай тромбоцитопении – на препарат линезолид.

Таблица 6. Распределение серьезных нежелательных реакций по системно-органным классам

Системно-органные классы НР	Количество НР	%
Поражения кожи и ее производных	73	53.2
Диффузные поражения соединительной ткани	1	0.7
Нарушения функции нервной системы	2	1.5
Психические расстройства	2	1.5
Поражения ЖКТ	6	4.4
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	18	13.1
Расстройства дыхательной системы	6	4.4
Поражения крови	5	3,6
Основные поражения организма в целом	20	14.6
Нарушения, возникающие в месте введения лекарства	2	1.5
Поражения иммунной системы	2	1.5
Всего	137	100

Структура «off-label» назначений АБП.

При анализе назначений 136 антибактериальных препаратов, подозреваемых в развитии серьезных НР у детей, нами было установлено, что 93 препарата назначались с нарушением предписаний официально утвержденной инструкции по медицинскому применению, т.е. частота «off-label» назначений составила 68,4%.

При этом в 35 случаях (25,7%) было допущено одновременно несколько видов «off-label» нарушений, в связи с чем общее количество таких назначений составило 131.

В 7 (5,2%) случаях СС содержали недостаточное количество информации, необходимой для оценки назначения препарата в соответствие с предписаниями инструкции, в частности, не указывались показания к использованию АБП, его доза и/или режим назначения, вес ребенка. Таким образом, лишь в 36 назначениях (26,5%) АБП, подозреваемые в развитии серьезных осложнений, применялись у детей без нарушений инструкций.

Структура «off-label» назначений представлена в таблице 7.

Таблица 7. Структура «off-label» назначений антибактериальных препаратов детям

Виды "off-label" назначений	Кол-во (абс.)	%
Назначение по незарегистрированному показанию	38	29,0
Использование при наличии противопоказаний	17	13,0
Использование в возрасте, не разрешенном в инструкции	5	3,8
Использование в дозах, превышающих рекомендованные в инструкции	30	22,9
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано в инструкции	14	10,7
Нарушение кратности применения	20	15,3
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения	3	2,3
Назначение неблагоприятной лекарственной комбинации	4	3,0
Всего	131	100,0

Как видно из таблицы 7, большинство назначений с нарушением официально утвержденной инструкции приходилось на назначение АБП по незарегистрированному показанию (38 случаев, 29%). Как правило, речь идет об использовании противомикробного средства для терапии острой респираторной вирусной инфекции, что с позиции современной медицины рассматривается как нерациональное и ошибочное решение. Чаще всего с этой целью назначались цефалоспорины (цефазолин, цефтриаксон) и пенициллины (амоксциллин, амоксициллин+клавуланат). При очень сомнительном терапевтическом эффекте такие назначения сопровождались развитием серьезных НР, требовавших госпитализации или представлявших угрозу для жизни ребенка. Среди подобных реакций можно отметить 4 случая развития анафилактического шока, 8 случаев тяжелой токсикодермии, 5 случаев развития ангионевротического отека, по 1 случаю развития ларингоспазма, многоформной экссудативной эритемы и антибиотикоассоциированной диареи. Другим примером данного вида «off-label» применения ЛП может служить назначение цефазолина для лечения острой кишечной инфекции и использование цефепима в терапии острого гастроэнтероколита неизвестной этиологии. Многие авторы считают, что необоснованное, бесконтрольное назначение антибактериальных препаратов при каждом вирусном заболевании приводит к росту резистентности патогенных микроорганизмов и к формированию неадекватного иммунного ответа ребенка вследствие подавления роста собственной микрофлоры кишечника [10].

Назначение АБП детям при наличии противопоказаний выявлены нами в 17 случаях (13%). В большинстве случаев такие «off-label» назначения касались применения антибиотика при наличии аллергиче-

ских реакций в анамнезе на данный препарат или препараты со сходной химической структурой, для которых известны случаи перекрестной аллергии. В нескольких случаях АБП назначались детям с хронической почечной недостаточностью без учета имеющихся в инструкции противопоказаний/ограничений в этой ситуации. В одном случае подростку 17 лет с диагнозом туберкулез, при развитии беременности продолжали назначаться противотуберкулезные препараты, противопоказанные при беременности, с высокими рисками повреждения плода (пиразинамид, этамбутол). С нашей точки зрения, при развитии беременности следует по возможности пересмотреть специфическую противотуберкулезную терапию, выбрав препараты, более безопасные для плода.

По данным многих авторов большая часть «off-label» назначений у детей относится к использованию ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции, что, как уже обсуждалось ранее, связано с ограниченным количеством педиатрических клинических исследований [11]. В нашей работе подобный тип «off-label» применения отмечался редко, всего в 3,8% назначений. Вероятнее всего, это связано с тем, что в большинстве случаев использовались бета-лактамы АБП (пенициллины, цефалоспорины) и макролиды, разрешенные к использованию у детей, начиная с раннего возраста. Тем не менее, нами выявлены 5 случаев, когда назначались антибиотики, противопоказанные детям до 18 лет. В качестве примера приводим случай использования ципрофлоксацина у ребенка 12 лет с целью лечения левосторонней пневмонии, госпитализированного с клинической картиной вирусного менингоэнцефалита в тяжелом состоянии (кома, ИВЛ). Терапия ципрофлоксацином привела к развитию серьезной НР в виде токсического действия на систему кровет-

ворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), реакция предвиденная, ПСС – возможная. Выбор ципрофлоксацина в данном случае представляется нерациональным, т.к. на фармацевтическом рынке имеются АБП для лечения данной нозологии, разрешенные к применению в детском возрасте.

Было установлено, что достаточно часто «off-label» назначения были связаны с нарушением дозовых режимов и кратности введения АБП, рекомендованных для детей. Так, в 44 случаях (33,6%) антибиотики назначались в дозах, отличных от указанных в инструкции, при этом в 30 случаях (22,9%) дозы превышали рекомендованные, в 14 (10,7%) – дозы были ниже рекомендованных. В 20 случаях (15,3%) наблюдалось нарушение кратности применения антибактериальных препаратов, при этом в большинстве случаев медикамент назначался реже, чем того требует инструкция по медицинскому применению. Проведенный нами анализ только в одном случае установил вероятную связь между применением неадекватно низкой дозы АБП и сообщением о неэффективности проводимого лечения. Чаще всего для данного типа «off-label» назначений сообщалось о развитии НР в виде сыпи и аллергических реакций, которые, как правило, не зависят от дозы ЛП. Тем не менее, следует отметить, что в настоящее время установленным фактом является важность именно для антибактериальной терапии соблюдать рекомендованные дозовые режимы и временные интервалы, так как это во многом определяет эффективность и безопасность данного вида лечения и уменьшает риски развития резистентных штаммов микроорганизмов, что имеет существенное медицинское значение.

Все 3 случая выявленного нами применение антибиотика по неоговоренному в инструкции пути введения касаются препарата цефотаксима, который врачи назначали детям младше 2,5 лет внутримышечно. При этом в большинстве инструкций для препаратов с МНН цефотаксим в разделе «противопоказания» запрещено использование данного пути введения в указанной возрастной группе.

В качестве неблагоприятных лекарственных комбинаций нами рассматривались применение одновременно двух высокоаллергенных препаратов: в 3 случаях – цефазолина и лидокаина, в 1 случае – цефазолина и новокаина. Лидокаин и новокаин использовались в качестве растворителя антибиотика. В результате подобного сочетания препаратов в трех случаях у детей развился анафилактический шок, ПСС – вероятная; в одном случае – ангионевротический отек, ПСС – воз-

можная. Все эти реакции явились причиной госпитализации и/или представляли угрозу для жизни ребенка.

Обсуждение полученных результатов. Безопасность АБП является актуальной проблемой в практике врача педиатра. Действительно, как показывают результаты большинства зарубежных исследований, ЛП из группы противомикробных средств для системного применения, к которым относятся и антибиотики, чаще других ЛС приводят к развитию НР. Согласно данным Ferrajolo С. и соавторов, в Италии в детской популяции за 2001-2012 годы большинство НР (44,9%) развилось при использовании противомикробных препаратов [12]. В Испании, согласно исследованию, предметом анализа которого являлись СС о развитии НР у детей за 2004-2009 года, противомикробные препараты и вакцины были ответственны за 67% НР [13]. Другое исследование, проведенное в Германии, демонстрирует сходные результаты: препараты группы «J» по классификации АТХ (противомикробные средства для системного использования) привели к развитию 65% НР у детей за 1998-2007 года [14].

В Российской Федерации в работе Костылевой М.Н. по оценке безопасности ЛС, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре в период с мая 2006 по декабрь 2010 года, больше всего «карт-извещений» (135 из 300) о развитии НР у детей было заполнено на противомикробные препараты для системного применения [15].

Большая часть спонтанных сообщений в нашем исследовании имела высокую степень достоверности ПСС и предвиденность НР, однако 8 серьезных НР были непредвиденными. Выявление непредвиденных НР является важным аспектом работы по анализу базы данных СС, так как в последующем, после проверки и сбора дополнительной информации, может послужить основанием для генерации сигнала. Термин «сигнал» в фармаконадзоре определяется как информация о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи между НР и приемом ЛС, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточно информативными. Сигналом может быть еще неизвестная НР или новая информация об уже известной реакции. Выявление сигнала безопасности – главная задача метода спонтанных сообщений.

Наибольшее количество НР отмечалось у детей грудного, преддошкольного и дошкольного возраста. В большинстве случаев причиной НР, среди которых чаще всего наблюдалось поражение кожи и ее производных, были антибактериальные препара-

ты из группы бета-лактамов (пенициллины, цефалоспорины) и противотуберкулезные средства. Высокая частота кожных реакций подтверждается в исследовании, которое проводилось в Восточной Хорватии [16].

Значительный вклад в развитие НР при использовании ЛП вносит большая распространенность «off-label» назначений. Это доказано в исследовании Bellis J.R. и соавторов, в котором отношение шансов причастности «off-label» назначений к развитию НР по сравнению с применением препаратов в соответствии с утвержденной инструкцией составило 2,25 (95% доверительный интервал от 1,95 до 2,59) [17]. Антибактериальные препараты не являются исключением. Так, согласно исследованию Кутеховой Г.В., в котором методом ретроспективного анализа на предмет «off-label» применения ЛС были изучены спонтанные сообщения о развитии НР у детей, поступившие в отечественную базу данных АИС Росздравнадзора за период с 2009 по 2011 год, именно противомикробные препараты наиболее часто назначались в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению. И этот вид нарушений предписаний инструкции чаще других «off-label» назначений приводил к развитию НР [18]. Согласно нашему исследованию количество «off-label» назначений антибактериальных препаратов у детей было достаточно велико и практически не отличалось от общего числа применения данных медикаментов, что доказывает большое влияние подобного использования ЛП на профиль безопасности антибиотиков.

Заключение. На основании анализа национальной базы спонтанных сообщений за 2012 год было установлено, что высокая частота серьезных НР у детей, особенно раннего возраста, в большой степени связана с антибактериальными препаратами. Они являются причиной серьезных осложнений в 34,4% случаев, опережая другие группы ЛС. Наиболее часто в качестве подозреваемых указывались бета-лактамы антибиотиков и противотуберкулезные препараты, при этом в структуре серьезных НР преобладали поражение кожи и ее производных, вторую и третью позиции разделяли группы «основные поражения организма в целом» (анафилактические шоки, неэффек-

тивность и отеки) и нарушения со стороны печени и желчных путей. В нашем исследовании установлена высокая частота «off-label» назначений антибактериальных средств (68,4%), при этом в 35 случаях (25,7%) было допущено одновременно несколько видов «off-label» нарушений. Полученные в работе факты с учетом данных мировой литературы позволяют рассматривать «off-label» назначения как дополнительный фактор риска развития осложнений медикаментозной терапии. Хотя в ряде случаев применение ЛП с нарушениями инструкции оправдано клинической ситуацией, в нашей работе преобладали «off-label» назначения, когда антибактериальные препараты необоснованно назначались по незарегистрированному показанию, в нерациональной дозе и с нарушением кратности приема. Следует обратить внимание врачей на нерациональное использование антибиотиков при вирусных инфекциях, когда эффект от такого лечения отсутствует или весьма сомнителен, а риск развития нежелательных реакций, в том числе тяжелых и серьезных резко возрастает. Частота неблагоприятных осложнений при антибактериальной терапии существенно повышается, если не учитывается аллергологический анамнез ребенка, не оцениваются сопутствующие заболевания и применяются комбинации ЛС с возможными неблагоприятными взаимодействиями. В процессе принятия решения о назначении антибиотика ребенку врач, стремясь достичь наилучшего клинического результата, должен прежде всего руководствоваться предписаниями официально утвержденной инструкции по медицинскому применению данного препарата. В случае невозможности избежать назначения «off-label» следует опираться на рекомендации национального педиатрического формуляра. Также необходимо совершенствовать систему национального фармаконадзора в области контроля «off-label» назначений. Существенный вклад в решение этой проблемы могут внести работники практического здравоохранения путем своевременного информирования официальных органов фармаконадзора о выявляемых НР и других проблемах, связанных с назначением в детском возрасте препаратов «off-label».

ЛИТЕРАТУРА

1. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):735–43.
2. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13): p.1059–67.
3. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54: 665–670.

4. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. Педиатрическая фармакология. 2010, том 7, №1, с.6–14.
5. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // Clin Pharmacol Ther. - 1981. - Vol. 30. - P. 239–45.
6. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011, №2, с.37–40.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo, 2013.
8. The Uppsala Monitoring Centre, The WHO Adverse Reaction Terminology – WHO-ART. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. WHO-ART guide, January 2014.
9. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.
10. В.К. Таточенко. Рациональная терапия ОРЗ. Лечащий врач. 2011. № 8.
11. Saullo F., Saullo E., Caloiero M., Menniti M., Carbone C., Chimirri S., Paletta L., Gallelli L. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. J Pharmacol Pharmacother. 2013 Dec; 4(Suppl 1):p.51–4.
12. Ferrajolo C, Capuano A, Trifirt G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001 - 2012. Expert Opin Drug Saf. 2014 Sep;13 Suppl 1:S9–20.
13. Aldea A, Garcna Sbnchez-Colomer M, Fernbndez Quintana E, Garcna Sbiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Sep;68(9):1329–38.
14. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. Drug Saf. 2010 Apr 1;33(4):327–39.
15. Костылева М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2013.
16. Pinar Yildirim, Ljiljana Majnaric, Ozgur Jlyas Ekmekci, Andreas Holzinger. Knowledge discovery of drug data on the example of adverse reaction prediction. BMC Bioinformatics 2014; 15(Suppl 6):S7.
17. Bellis J.R., Kirkham J.J., Thiesen S., Conroy E.J., Bracken L.E., Mannix H.L., Bird K.A., Duncan J.C., Peak M., Turner M.A., Smyth R.L., Nunn A.J., Pirmohamed M. 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: p. 238.
18. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Ведомости НЦЭСМП. №3, 2012, с.23–27.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Титова Александра Романовна. Специалист первой категории Центра по изучению эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУА-ОСМП» Росздравнадзора.

Пастернак Евгения Юрьевна. Младший научный сотрудник Центра экспертизы и безопасности лекарственных средств.

Асецкая Ирина Львовна. Доцент кафедры клинической фармакологии Российского национально-исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; ведущий специалист Центра по изучению эффективного, безопасно-

AUTHORS:

Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» under Roszdravnadzor. 4/1 Slavjanskaja pl., Moscow, 109074, Russia

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Pirogov Russian National Research Medical University(RNRMU). 1 Ostrovitjanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.

Titova AR. Specialist of the first category of Center for the study of effective, safe and rational use of drugs FSBI «IMCEAAMPС» under Roszdravnadzor

Pasternak EY. Researcher of Center of Expertise of Drug Safety.

Asetskaia IL. Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology of Pirogov Russian National Research Medical University; Leading specialist of Center for the study of effective, safe and rational use of drugs FSBI «IM-

го и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, кандидат мед. наук.

Зырянов Сергей Кенсаринovich. Профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университет имени Н.И. Пирогова, доктор мед. наук.

Поливанов Виталий Анатольевич. Руководитель Центра по изучению эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

Аляутдин Ренад Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы и безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

СЕААМРС» under Roszdravnadzor. Candidate of Medical Sciences.

Zyryanov SK. Professor of the Department of Clinical Pharmacology of Pirogov Russian National Research Medical University. Doctor of Medical Sciences.

Polivanov VA. Director of Center for the study of effective, safe and rational use of drugs FSBI «IMCEAAMPC» under Roszdravnadzor

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Титова Александра Романовна,
alex-fedotova@yandex.ru

Титова Александра Романовна,
alex-fedotova@yandex.ru

Принята к печати 22.01.2015 г.