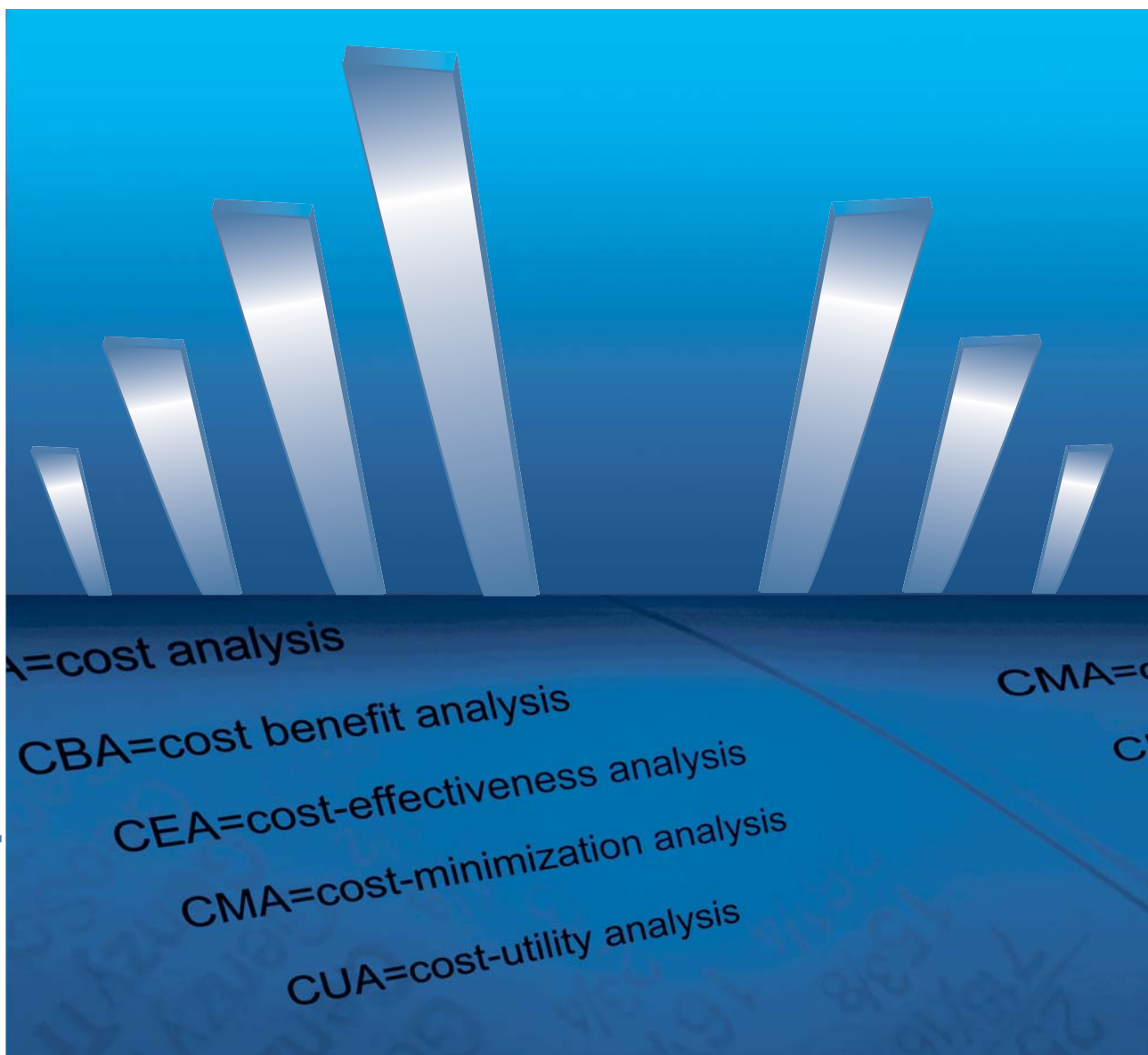


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении
- ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента
- Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

№1

Том

2014

Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике

Костылева М.Н.^{1,2}, Белоусов Ю.Б.², Грацианская А.Н.^{1,2},
Постников С.С.^{1,2}

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: настоящий обзор посвящен актуальной проблеме безопасности фармакотерапии в клинической практике, отдельное внимание уделено состоянию проблемы в педиатрии. Предлагаются сведения о фармаконадзоре: описаны критерии определения, методы сбора (их преимущества и недостатки), учета и анализа нежелательных явлений лекарств на пострегистрационном этапе. Обсуждается проблема off label назначений лекарств у детей и роль врача-клинического фармаколога в организации мониторинга нежелательных явлений в условиях стационара.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, нежелательные явления лекарств, педиатрия, мониторинг НПР, фармаконадзор, методы фармаконадзора, клинический фармаколог, off-label назначения лекарств.

Важность мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС) на пострегистрационном этапе сегодня признается безоговорочно. Потрясение, вызванное в обществе талидомидовой трагедией, привело к ясному пониманию, что даже многоступенчатые дорегистрационные испытания перед выходом в широкую клиническую практику не позволяют считать препарат полностью изученным и безопасным.

Действительно, к моменту регистрации новое лекарство изучено на ограниченных группах пациентов, отобранных с использованием определенных жестких критериев включения в достаточно «искусственных» условиях клинических исследований. Как правило, в эти группы не входят пожилые люди, дети, беременные женщины. Статистические законы свидетельствуют о том, что для выявления серьезных побочных явлений, встречающихся с частотой 1 на 10 тысяч, исследование необходимо провести на 30 тысячах больных [11]. Регистрация препарата проводится после клинических испытаний на меньшем числе пациентов (обычно 3-4 тыс.), поэтому относительно редкие, но возможно тяжелые побочные эффекты могут быть не выявлены в ходе дорегистрационных исследований.

В реальной клинической практике новый препарат принимают больные, имеющие сопутствующие заболевания, требующие применения других ЛС. Возраст пациентов, взаимодействие лекарств между собой или с пищевыми продуктами – факторы, которые могут существенно изменять переносимость препарата. Иногда для выявления побочных явлений требуются годы, поэтому изучение лекарственных средств продолжается и после их регистрации. Постмаркетинговый контроль также необходим и в отношении

препаратов, которые давно присутствуют на рынке. Примером может служить ulcerогенность ацетилсалициловой кислоты, которая была выявлена через 50 лет после начала широкого использования препарата.

Безопасность фармакотерапии, безусловно, имеет большое значение в клинической практике любого врача, но совершенно особую роль играет в практике педиатра. Дети, наряду с пожилыми людьми, а также беременными и кормящими женщинами, являются одной из уязвимых групп пациентов.

Недостаточное количество КИ, проводимых с участием детей, приводит к практике назначения лекарств unlicensed (незарегистрированные, не разрешенные у детей) и off-label (не по инструкции – с нарушением возрастных ограничений, показаний, дозы или частоты введения, пути введения или технологии приготовления). Недостатком фармакокинетических исследований в педиатрии объясняется отсутствие детских лекарственных форм, что, в свою очередь, приводит к трудностям дозирования препаратов. Таблетки и капсулы, чаще всего используемые взрослыми (и предпочитаемые производителями), менее затратны в производстве и удобнее в хранении, чем жидкие формы, предпочтительные для детей. Твердые ЛС измельчаются, содержащее капсул смешивается с жидкостью, пищей, повышая риск неправильной дозировки, а также нарушения всасывания [31]. Недостаточные дозы лекарств становятся причиной неэффективности или развития резистентности к лечению, при превышении дозировок увеличивается частота дозозависимых нежелательных реакций. Вследствие различий в фармакокинетике лекарств у взрослых и детей могут наблюдаться разные нежелательные эффекты. Отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии приводит к тому, что многие неэффективные или даже опасные вмешательства применяются у детей раньше, чем их эффективность и безопасность получит адекватную оценку в рамках рандомизированного исследования, тогда как появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств обоснованно откладывается.

В США, ЕС и других экономически развитых странах проблеме безопасности фармакотерапии давно уделяется пристальное внимание. Существуют базы данных НПР (Vigibase, Eudravigilance и др), однако известно, что проявления НПР могут различаться в разных странах и регионах, что связано с демографическими, генетическими особенностями популяции, а также с условиями

производства препаратов. Все это не позволяет в полной мере пользоваться имеющимися зарубежными источниками информации и требует проведения отечественных исследований.

В нашей стране сегодня служба фармаконадзора находится в стадии активного развития, но, вместе с тем, с сожалением приходится признать, что врачи еще недостаточно осведомлены и мотивированы в данной работе.

Основные термины

Неблагоприятная побочная реакция лекарственного средства – вредный и непреднамеренный ответ на приём или отмену лекарственного средства, назначенного в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или для изменения физиологических функций.

Непредвиденная НПР – побочная реакция, которая не указана в аннотации лекарственного препарата, утверждённой в установленном порядке.

Серьезные неблагоприятные реакции – это НПР, повлекшие за собой следующие последствия:

- смерть пациента;
- угрожающее жизни состояние;
- необходимость экстренной госпитализации или увеличения сроков госпитализации, связанная с проведением лекарственной терапии. Госпитализации для планового лечения, обсервации или по социальным показаниям не являются критериями серьезной неблагоприятной реакции;
- снижение жизненной активности на срок 3 мес. и более, инвалидизация. Развитие генетических нарушений, дефектов развития (в т.ч. внутриутробного), врожденных уродств; злокачественных или доброкачественных новообразований;
- развитие состояния, которое может подвергнуть здоровье пациента опасности и требовать медицинского вмешательства для предотвращения перечисленных исходов, в т.ч. интенсивного лечения в приёмном отделении больницы (или на дому), которые не обязательно закончились госпитализацией; развитие синдрома зависимости от препарата;
- невынашивание плода; досрочное прерывание беременности в т.ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии.

Серьезная непредвиденная НПР – побочная реакция, которая одновременно является и серьезной, и непредвиденной.

Фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с применением препарата.

Основные цели фармаконадзора: раннее обнаружение неизвестных до сих пор реакций и взаимодействий, обнаружение увеличения частоты возникновения известных побочных реакций, идентификация факторов риска и возможных механизмов, лежащих в основе побочных реакций, распространение информации, необходимой для усовершенствования назначения ЛС.

Основными задачами фармаконадзора являются:

- рациональное и безопасное использование лекарств;
- оценка риска и пользы лекарств на фармацевтическом рынке и информирование о них субъектов обращения ЛС.

Основные методы фармаконадзора

Метод спонтанных сообщений. Суть метода состоит в том, что на условиях анонимности заполняется карта-извещение, при этом медицинский работник не должен быть абсолютно уверен в наличии связи между ЛС и реакцией, то есть необходимо сообщать о своих подозрениях. Поступающие сообщения формируют базу данных, а также различные гипотезы, которые впоследствии проверяются и уточняются с помощью специальных исследований.

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать

обо всех нежелательных эффектах новых препаратов (в большинстве стран новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации), о неизвестных и неожиданных эффектах «старых препаратов», о серьезных НПР на все препараты.

Метод спонтанных сообщений является наиболее распространенным методом фармаконадзора во всем мире. Преимуществом метода является: во-первых, простота его реализации на практике – нужна только заинтересованность врача; во-вторых, широкий охват всех возрастных групп, включая детей, пожилых, беременных женщин как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов; в-третьих, возможность контролировать препарат сразу после его выхода на рынок и в течение любого периода времени. Основная задача этого метода – возможность выявлять редкие и неожиданные побочные эффекты. Примером работы системы спонтанных сообщений может служить выявление удлинения промежутка QT при приеме цизаприда, гепатотоксичность нимесулида, увеличение частоты суицидов при приеме некоторых противоэпилептических препаратов [1]. Отправить заполненную карту можно в региональный центр мониторинга безопасности, либо, заполнив карту он-лайн, напрямую в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора, для чего необходимо иметь логин и пароль. Однако данная система не лишена недостатков:

1. Проблема недосообщений. Врачи сообщают не обо всех НПР даже в тех странах, где система фармаконадзора работает на высоком уровне. В Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Швеции и Канаде присылается не более 10% сообщений от общего числа серьезных НПР. Данные страны относятся к странам с высоким уровнем сообщаемости (более 200 сообщений на 1 млн жителей, более 100 сообщений на 1000 врачей) [3]. Основными причинами этого являются следующие: недостаток знаний (недооценка значимости проблемы, уверенность врачей в том, что для применения разрешены только безопасные препараты); плохая организация работы (недоступность карт-извещений, незнание адреса отправки); недостаток времени; боязнь ответственности.

2. Ограничены возможности определения истинной частоты развития НПР, так как неизвестно абсолютное количество респондентов.

3. Трудности в интерпретации полученных результатов. При отсутствии каких-либо данных случаев не может рассматриваться как достоверный и требует поиска дополнительной уточняющей информации.

Информация, касающаяся мониторинга безопасности лекарственных средств, включая перечень региональных центров, методические рекомендации, карта-извещение доступна на сайте Росздравнадзора.

Метод активного мониторинга явлений. Данный метод применяется в виде ретроспективного и проспективного анализа и предполагает сбор максимального количества информации о пациенте (демографических, социальных и медицинских данных) на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них побочных реакций. Рационально использовать данный метод на уровне одного отделения. Это более дорогая методика, требующая привлечения специалиста – клинического фармаколога, больших временных затрат для работы с архивом (если речь идет о ретроспективном анализе) либо с лечащими врачами в случае проведения проспективного исследования. Сильными сторонами этого метода является возможность оценить частоту развития лекарственных осложнений, а также зависимость от длительности проведения мониторинга. С помощью активного мониторинга стационара можно получать информацию о группах риска развития тех или иных побочных реакций. Его недостатками являются трудоемкость, а также ограниченная применимость – результаты мониторингового достоверны только в отношении лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводится исследование [3].

Периодические отчеты-резюме по безопасности. Согласно существующим требованиям компания-производитель или держатель регистрационного удостоверения обязаны предоставлять в регуляторные органы (Росздравнадзор) периодические отчеты о безопасности (ПОБ). ПОБ был разработан в качестве независимого документа, позволяющего проводить периодическую, но при этом полную оценку мировых данных по безопасности зарегистрированных лекарственных средств или биологических препаратов. Периодичность предоставления отчетов определяется международной датой рождения лекарства: каждые 6 мес. в течение 2 лет после международной даты рождения, ежегодно в течение последующих 2 лет, далее один раз в три года. Периодически обновляемый отчет по безопасности является одним из важнейших инструментов фармаконадзора, учитывая широту информации, которая в нем представлена: добровольные спонтанные сообщения из разных стран, данные литературы, результаты клинических исследований [2].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи ЛС-НПР

Определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) неблагоприятной побочной реакции с ЛС является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НПР.

В настоящее время известно более 25 методик определения связи между НПР и подозреваемым лекарственным средством [35]. Основными из этих методик являются: классификация ВОЗ, алгоритм Наранжо, алгоритм Karch F.E., Lasagna L. и «система АВО», используемая в странах ЕС. В нашей стране чаще всего используется алгоритм Наранжо, который представляет собой опросник, состоящий из 10 вопросов, по совокупности баллов, набранных за каждый ответ, можно сделать вывод о силе связи между НПР и ЛС (определенная, вероятная, возможная либо сомнительная) [19].

Особенности НПР у детей

Проблема безопасности лекарственной терапии давно и широко обсуждается в научной литературе. Учитывая социальную значимость данной проблемы, к настоящему моменту проведено множество крупных исследований, а также систематических обзоров, посвященных неблагоприятным побочным эффектам лекарственной терапии, в т.ч. у детей.

По данным систематического обзора итальянских ученых, включающем 17 проспективных исследований, частота развития НПР у госпитализированных детей составляет в среднем 9,5% (от 4,35 до 16,78%), причем частота НПР у госпитализированных пациентов превышает частоту НПР у амбулаторных пациентов [4, 12].

В 10% случаев НПР у детей приводят к госпитализации, о чем свидетельствуют данные обзора 102 исследований, проведенного в 2012 г. [29].

Чаще НПР развиваются у детей грудного, дошкольного и дошкольного возраста, а ранний возраст (до 4 лет) признан фактором риска развития НПР [10, 18, 23].

Многочисленно показано, что в структуре препаратов, чаще всего вызывающих НПР у детей, ведущие места занимают противомикробные препараты для системного применения и препараты для лечения нервной системы, с преобладанием вальпроовой кислоты. Реже всего – дерматологические препараты, препараты для лечения заболеваний ЖКТ [4, 10, 15, 18, 23, 29, 32].

В США 19,3% визитов пациентов в отделение скорой помощи занимают случаи, связанные с НПР на системные АБ, при этом дети младше 1 года составили 26%. Причинным фактором примерно половины случаев были препараты из группы β-лактамов. Данная группа традиционно занимает ведущее место в структуре антибактериальных препаратов, вызывающих нежелательные ре-

акции. Чаще всего упоминаются цефтриаксон, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат [10, 15, 28, 32]. Нежелательные реакции при применении противомикробных препаратов в подавляющем большинстве случаев выражаются в поражении кожи (сыпь, острая крапивница), а также желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) [10].

Кожа и ее производные являются мишенью для НПР у детей чаще всего. Также часто возникают поражения организма в целом, включающие нарушения в месте введения. На втором месте – поражение ЖКТ и нервной системы [1, 4, 5, 32].

Согласно мета-анализу, включающему в себя 33 исследования, серьезными (угрожающие жизни или приведшие к удлинению госпитализации) были признаны в среднем 26% (18-45%) реакций, развившихся во время госпитализации [4].

По данным Temple M.E. et al., 20% реакций у детей являются предотвратимыми [33].

Факторы риска

Факторы риска развития НПР изучаются многими исследователями. Обычно предметом внимания являются: возраст, пол, полипрагмазия, генетические особенности, значительно реже – патология элиминирующих систем, влияние алкоголя, табака и пр.

Ранний возраст. Рассматривается как фактор риска вследствие физиологических особенностей, в частности незрелости метаболизма. У новорожденных низкая активность ферментов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, что увеличивает вероятность развития НПР. Однако не все исследователи согласны с этим утверждением: Rashed A.N. et al считают, что более старшие дети чаще страдают от НПР [25]. Хотя хорошо известны примеры, когда новорожденные дети не в состоянии метаболизировать хлорамфеникол, что приводит к развитию жизнеугрожающего «серого синдрома». Тетрациклиновые антибиотики могут вызвать дисколорацию зубов, а ацетилсалициловая кислота – синдром Рейя.

Гендерные различия. Исследования, касающиеся гендерных различий возникновения НПР, не дают четкого ответа на вопрос: есть ли склонность у представителей того или иного пола к развитию НПР. Эта возможность признается исследователями, однако доказательная база недостаточна, чтобы уверенно сказать, есть ли гендерная предрасположенность к развитию НПР. Так, например, анализ базы данных ВОЗ (VigiBase) за более чем 40-летний период, включивший в себя более 260 тыс. сообщений, касающихся детей, показал, что 53% из них касались детей мужского пола (по сравнению с взрослыми мужчинами, доля которых составила 39%). Причем, в зависимости от возрастных групп, доля мальчиков, несколько преобладавая в группе 0-27 дней (55%); от 28 дней до 23 месяцев (56%) и от 2-11 лет (56%), была чуть ниже – 46% в группе 12-17 лет [32].

Известно, что существуют межполовые различия в ответе на лекарственную терапию. В работе Ciccone G.K. на примере анестетиков подробно рассматриваются причины этого [8].

Есть работы, указывающие на то, что у женщин (по крайней мере, старшего возраста) НПР развивались чаще, чем у мужчин и сделана попытка объяснить эти различия следующими особенностями:

- физическими (качественные и количественные отличия в составе тела);
- физиологическими отличиями (состояния, отсутствующие у мужчин – менструальный цикл, беременность, менопауза);
- особенностями фармакокинетики на всех этапах: от всасывания до экскреции, которые приводят к изменению биодоступности ЛС;
- влиянием женских половых гормонов: прямое – увеличение массы тела в определенное время цикла, действие гормонов на рецепторы, а также систему цитохрома P450 или опосредованное, например, влияние на синтез эндогенных опиоидов;

- большим количеством принимаемых лекарственных препаратов (противозачаточные таблетки, пищевые добавки) и вероятностью лекарственных взаимодействий;
- фармакодинамическими особенностями, присущими женскому полу (например, сердечно-сосудистые, антипсихотические препараты (хлорпромазин и др), миорелаксанты оказывают разное влияние на мужчин и женщин);
- психологическим восприятием НПР [16, 27,36].

Атопия. Хотя более ранние публикации свидетельствуют о том, что атопические заболевания не являются фактором риска лекарственной аллергии на антибиотики [24], в 2012 г. в журнале American College of Allergy, Asthma & Immunology была опубликована статья, акцент в которой был сделан на важную роль аллергологического анамнеза у пациентов с НПР. У пациентов с атопией в анамнезе в 5 раз чаще развивались тяжелые НПР. Рекомендации включали в себя повышенную осторожность (например, обязательная обратная связь в день назначения) при назначении новых лекарств пациентам с отягощенным аллергоанамнезом [14].

Полипрагмазия. В исследовании Aldea A. et al. среднее количество назначений было $5,2 \pm 4,5$ на пациента с НПР в сравнении с пациентом без НПР $2,9 \pm 2,1$. Пациенты с НПР получали в среднем на 2,3 препарата больше, чем пациенты без НПР. Отношение между количеством получаемых препаратов и частотой развития НПР повышалось от 9,71% у пациента, получавшего один препарат, и до 75% у пациента, получавшего больше 16 препаратов, что и позволило сделать вывод о полипрагмазии, как факторе риска развития НПР [15]. В исследованиях Aagaard I. et al., Morales-Olivas F.J. et al. выявлена достоверная связь между количеством назначенных антибиотиков и частотой развития НПР [4,18].

Патология элиминирующих систем. Болезни печени влияют на метаболизм лекарственных препаратов путем угнетения образования конъюгатов, снижения активности микросомальных ферментов печени. Известно, например, что заболевания печени, протекающие с нарушением ее функции, являются фактором риска развития ацетаминофеновой токсичности.

Патология со стороны мочевыделительной системы также может иметь значение. При отечном синдроме увеличивается объем распределения, удлиняется период полувыведения препаратов из организма, что может приводить в т.ч. и к развитию НПР.

Применение лекарственных средств off-label

Лекарства, доступные на фармацевтическом рынке, не всегда исследуются с участием детей или проходят доклинические исследования на подходящих животных моделях.

По данным разных авторов, off-label-применение препаратов у детей имеет широкий диапазон, от 7-80%. От 20 до 67% госпитализированных детей получают лекарства подобным образом [7,9, 13,20,21,34]. Такой широкий разброс показателей можно объяснить различиями в методологии сбора информации, а также различиями в определении понятий из разных источников.

По данным зарубежных исследователей, чаще препараты назначают не по инструкции (не соблюдая дозировку препарата), нарушая таким образом педиатрическую лицензию [9,34].

В условиях отсутствия или недостатка информации о применении ЛС у детей врачи вынуждены назначать ЛС, просто экстраполируя данные, полученные для взрослых пациентов, хотя известно, что заболевания в растущем организме протекают отлично от этих же заболеваний у взрослых, и могут приводить к совершенно другим эффектам, чем у взрослого пациента. Примером может служить развитие синдрома Рейе – редкого, но потенциально летального заболевания печени и головного мозга у детей с вирусными заболеваниями, принимающими ацетилсалициловую кислоту. Известно, что чем младше пациент, тем чаще встречаются подобные назначения [20].

Таким же образом назначаются или «старые» препараты, давно и хорошо известные клиницистам, в подобном случае у производителя нет коммерческого стимула добиваться изменений в инструкции, или «новые» ЛС. В настоящее время регуляторные органы в Европе и США обязывают производителя проводить КИ с участием детей, если планируется применять ЛС у данной категории пациентов.

Тем не менее, такое применение ЛС возможно при соблюдении определенных правил. В европейских и североамериканских странах ЛС, официально не рекомендованные для лечения тех или иных заболеваний, включаются в педиатрические рекомендации, причем как на уровне больниц, так и на национальном уровне. Хотя такое назначение легально, но часто осуществляется в ситуации недостаточных знаний. Известно, что большой процент (73%) off-label-назначений не имеет доказательной базы или она слаба [26,30].

Применение лекарств с нарушением инструкции повышает частоту развития НПР [2,6].

Роль клинического фармаколога в мониторинге НПР

Основная задача клинической фармакологии была сформулирована ВОЗ еще в 1970 г.: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов».

Клинический фармаколог – это специалист с высшим медицинским образованием, получивший двойную подготовку – в области фармакологии и клинической медицины, что позволяет использовать эти знания в разных областях здравоохранения.

Деятельность специалистов клинических фармакологов может несколько отличаться в разных странах, обычно варьируя между исследовательской и клинической работой. В больницах клинические фармакологи сотрудничают со всеми заинтересованными в обращении ЛС представителями: от администрации до родителей пациентов, часто совмещая клиническую работу с преподаванием в вузе [17].

Функции по мониторингу безопасности ЛС клинического фармаколога, работающего в больнице, включают в себя следующие, но не ограничиваются ими:

- внедрение программ мониторинга НПР в ЛПУ;
- сбор максимально подробной информации о возникшей НПР из всех доступных источников;
- информирование регионального или федерального центра о случаях серьезных/непредвиденных НПР;
- консультирование врачей при выявлении НПР;
- информирование врачей о данных международного мониторинга безопасности ЛС, отзыве препаратов с рынка, введении ограничений на применение;
- на основании комплексной оценки эффективности/безопасности применяемых оригинальных и генерических ЛС внесение препарата в формулярный список ЛПУ;
- отслеживание госпитализаций, связанных с осложнением фармакотерапии;
- быстрое реагирование при возникновении проблем с качеством ЛС (сотрудничество с регулирующими органами, компаниями-дистрибьюторами).

Функции клинического фармаколога отражены в Приказе Минздравсоцразвития № 494 от 22.10.2003 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов».

Работа в области безопасности применения ЛС относится к одной из основных функциональных обязанностей такого специалиста, несмотря на то, что в РФ необходимость информирования о НПР всех субъектов обращения ЛС закреплена законодательно в ст. 64 ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».

Литература:

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2008; 1: 17; 2009; 1: 13.
2. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора. 2012; 5.
3. Лепахин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Сравнительный анализ методов регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (5): 49-53.
4. Aagaard I., Christensen A., Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 70:481-491.
5. Aldea A., Garcia Sanchez-Colomer M., Fernandez Quintana E et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur. J. Clin. Pharmacol. Sep 2012; 68(9):1329-38.
6. Bellis J., Kirkham J., Gallagher R.M. et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of paediatric inpatients. Arch Dis Child. 2013; 98.
7. Carleton B.C. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can. J. Pharmacol. 2007; 14(1):45-47.
8. Ciccone G.K., Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1999; 82:255-265.
9. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000; 320:79-82.
10. GhamarTajKhotaei, FatemexFattahi, Zahra Pourpak et al. Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2008; 41: 160-164.
11. <http://www.who.int>
12. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2001; 52: 77-83.
13. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. et al. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. Pediatric & perinatal drug therapy. 2002; 5: 1.
14. Lowry F. History of atopy may predict serious adverse drug reactions. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Annual Scientific Meeting: abstract. November 2012; 22.
15. Martinez-Mirl., Garcia-Lopez M., Palop V. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. Clinical Pharmacology. 1999; 47:681-688.
16. Miller M.A. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals-The Food and Drug Administration's // Perspective International Journal of Toxicology. 2001; 20:149-152.
17. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. Drug Safety. 2001; 24 (1):1-7.
18. Morales-Olivas F.J., Martinez-Mirl., Ferrer J.M. et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. Journal of Clinical Epidemiology. 2000; 53(10): 1076-1080.
19. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30 (2): 239-45.
20. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr. 2005; 164:552-8.
21. Pandolfini C., Provasi D., Rocchi F. et al. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. Acta Paediatr. 2002; 91:339-347.
22. Practical Drug Safety from A to Z. 2009; 250-251.
23. Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C et al. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. J. Pharmacol. Pharmacother. 2011; 2: 277-280.

24. Progress in allergy and clinical immunology: proceeding of the XVIth International Congress of allergology and clinical immunology. Cancun. Mexico. 1997; 4:352-358.
25. Rashed A.N., Wong I.C., Cranswick N et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012 May; 68(5):801-10.
26. Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off-license drugs in children. BMJ. 2000; 320:1210.
27. Rodenburg E.M., Stricker B.H.Ch, Visser L.E. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug relations in the Netherlands. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 71 (1): 95-104.
28. Shehab N., Patel P., Srinivasan A. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clinical Infectious Dis. 2008; 47:735-43.
29. Smyth R., Gardon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. PLoS One. 2012; 7 (3): e44016.
30. Stafford R.S. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. NEJM. 2008; 358:1427-1429.
31. Star Kristina. Safety of Medication in Paediatrics. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala. 2013; 16-17.
32. Star Kristina, Noren G. Niklas, Nordin Karin, Edwards I. Ralf. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study, using VigiBase. Drug Safety; 2011; 34 (5):415-428.
33. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf. 2004; 27 (11):819-29.
34. Turner S., Longworth A., Nunn A.J. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ. 1998; 316: 343-345.
35. Venulet J. Role and place of causality assessment. Pharma Drug safety. 1992; 1 (225):2234.
36. Zopf Y.C., Rabe A., Neubert K. et al. Women encounter ADRs more often than do men. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008; 64: 999-1004.

References:

1. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor. 2008; 1: 17; 2009; 1: 13.
2. Kosenko V.V., Glagolev S.V. Organizacija sistemy monitoringa bezopasnosti zaregistrirannykh lekarstvennykh preparatov v Rossijskoj Federacii. Vestnik Roszdravnadzora. 2012; 5.
3. Lepahin V.K., Sturov N.V., Astahova A.V. Sravnitel'nyj analiz metodov registracii neblagoprijatnykh pobochnykh reakcij lekarstvennykh sredstv. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2008; 17 (5): 49-53.
4. Aagaard I., Christensen A., Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 70: 481-491.
5. Aldea A., Garcia Sanchez-Colomer M., Fernandez Quintana E et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. Eur. J. Clin. Pharmacol. Sep 2012; 68 (9): 1329-38.
6. Bellis J., Kirkham J., Gallagher R.M. et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of paediatric inpatients. Arch Dis Child. 2013; 98.
7. Carleton B.C. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can. J. Pharmacol. 2007; 14 (1): 45-47.
8. Ciccone G.K., Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1999; 82: 255-265.
9. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000; 320: 79-82.
10. Ghamar Taj Khotaei, Fatemex Fattahi, Zahra Pourpak et al. Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2008; 41: 160-164.

11. <http://www.who.int>
12. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
13. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. et al. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. *Pediatric & perinatal drug therapy.* 2002; 5: 1.
14. Lowry F. History of atopy may predict serious adverse drug reactions. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Annual Scientific Meeting: abstract. November 2012; 22.
15. Martinez-Mir I., Garcia-Lopez M., Palop V. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Clinical Pharmacology.* 1999; 47: 681-688.
16. Miller M.A. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals-The Food and Drug Administration's // *Perspective International Journal of Toxicology.* 2001; 20: 149-152.
17. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Safety.* 2001; 24 (1): 1-7.
18. Morales-Olivas F.J., Martinez-Mir I., Ferrer J.M et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2000; 53 (10): 1076-1080.
19. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30 (2): 239-45.
20. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 552-8.
21. Pandolfini C., Provasi D., Rocchi F. et al. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 339-347.
22. *Practical Drug Safety from A to Z.* 2009; 250-251.
23. Priyadharsini R., Surendiran A., Adithan C et al. A study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2011; 2: 277-280.
24. Progress in allergy and clinical immunology: proceeding of the XVth International Congress of allergology and clinical immunology. Cancun. Mexico.1997; 4: 352-358.
25. Rashed A.N., Wong I.C., Cranswick N et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012 May; 68 (5): 801-10.
26. Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off-license drugs in children. *BMJ.* 2000; 320: 1210.
27. Rodenburg E.M., Stricker B.H.Ch, Visser L.E. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2011; 71 (1): 95-104.
28. Shehab N., Patel P., Srinivasan A. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clinical Infectious Dis.* 2008; 47: 735-43.
29. Smyth R., Gardon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. *PloS One.* 2012; 7 (3): e44016.
30. Stafford R.S. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. *NEJM.* 2008; 358: 1427-1429.
31. Star Kristina. Safety of Medication in Paediatrics. *Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala.* 2013; 16-17.
32. Star Kristina, Noren G. Niklas, Nordin Karin, Edwards I. Ralf. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study, using VigiBase. *Drug Safety;* 2011; 34 (5): 415-428.
33. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27 (11): 819-29.
34. Turner S., Longworth A., Nunn A.J. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998; 316: 343-345.
35. Venulet J. Role and place of causality assessment. *Pharma Drug safety.* 1992; 1 (225): 2234.
36. Zopf Y.C., Rabe A., Neubert K. et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64: 999-1004.

EVALUATION OF SAFETY OF DRUG THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S.

¹ *Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

² *The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

Abstract: the present review is devoted to an actual problem of safety of pharmacotherapy in clinical practice; the particular attention is paid to the state of this problem in pediatrics. Information about pharmacovigilance is proposed; criteria of definition, methods of collecting (their advantages and limitations), account and analysis of the adverse reactions of drugs in post-marketing period are described. The off label use of drugs in children and a role of clinical pharmacologist in the adverse reactions of drugs monitoring in a hospital is discussed.

Key words: *safety of pharmacotherapy, adverse drug reactions, monitoring of drug safety, pediatrics, pharmacovigilance, methods of pharmacovigilance, clinical pharmacologist, off label use of drugs.*