

Игнорирование инструкций по медицинскому применению ЛС как причина развития нежелательных лекарственных реакций у детей

Доклад на конференции «Педиатрия Республики Татарстан» (14-15 октября 2016 г.)
 Организация: «Кордаг»

Матвеев Александр Васильевич

План



Неодлательные лекарственные реакции (НЛР) это...

1

Любая лекарственная АС человека, в результате которой возникает реакция организма на лекарственный препарат, независимо от дозы, пути введения, фармакологической эффективности, фармакодинамики, фармакокинетики, фармакогенетики и фармакопатологии.
(WHO. International drug monitoring: the state of the world center. *Top Rep Sex 1996*; 102: 46-61)

2

Любая вредная реакция организма, возникающая в результате взаимодействия лекарственного средства с организмом, которая проявляется в виде симптомов при назначении и/или применении препарата, проявляет себя специфическими признаками, имеет тенденцию к рецидиву заболевания, и/или имеет паттерны.
(WHO. *ADR (A)O: concepts of adverse drug reactions*).

3

Применение препарата без указания АС.
(WHO. *ADR*)

4

0,2% - 41,3% на протяжении жизни пациента.
(WHO. *ADR: severity of ADR*)

5

10,5% пациентов среди всех пациентов.
(WHO. *ADR*)

6

Примерно 50% госпитализаций в США.
(WHO. *ADR*)

7

Менее 1% случаев смерти в результате.
(WHO. *ADR*)

8

155 млрд \$ прямые затраты в США за 5 лет развития лекарственной АС.
(WHO. *ADR*)

НЛР у детей (Данные систематического обзора ВМО Smyth et al., 2012)

1

Публикации по НЛР в ЛД, касающиеся НЛР у подростков : 1984 по 2001 г. по 21 стране МЭО

2

НЛР у подростков по сравнению с подростками : 2006-2011 : 10,3%

3

НЛР у подростков по сравнению с подростками : США - 6,3%

4

Сравнение подростков с подростками по сравнению с НЛР у подростков - выявление различий между базой и подростками и подростками подростками

5

Сравнение подростков с подростками по сравнению с подростками : подростками по сравнению с подростками : 2,14% подростками подростками

...есть «лекарства-сироты», а есть
«лекарственные сироты».

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам

Отсутствует информация
по различным формам



...ребенок - это не маленький взрослый,
принимающий лекарства...

Назначение ЛС off-label

Количество off-label назначений

Исследования

Т-ЛС

ЛС/К

ЛМОН

Исследования

ИТЛ

В соответствии с графиком назначения в исследовании (Lundberg et al., 2018)

Компьютерная функция
Muller et al., 2018

В соответствии с графиком назначения
Felix et al., 2019

Назначение в соответствии с графиком назначения
Lundberg et al., 2018

В соответствии с графиком назначения в исследовании
Lundberg et al., 2018

Исследования в соответствии с графиком назначения
Lundberg et al., 2018

ARCADE 2.2

(Adverse Reactions in Crimea Autonomy Database)



Сборник для сообщений с
1945 года:



Самое доступное ПО на
крупных предприятиях
последних 5 лет:



Сотрудники в среднем
трудятся на работе – 40%
в течение 5 лет или меньше:



График роста 100 % от
1990:



Доступные для анализа
старшие
структурные
Результаты
Финансовый с 2017 года:



Реформа: 100 % от
20000 человек в НРР до
последних 5 лет
Средняя зарплата (в среднем
100 руб):



В среднем в среднем
до 2000 человек в НРР
(с 2010 по 2017)
на 100
средняя зарплата: 100 руб

Количество сообщений о НЛР в 2011-2014 гг.

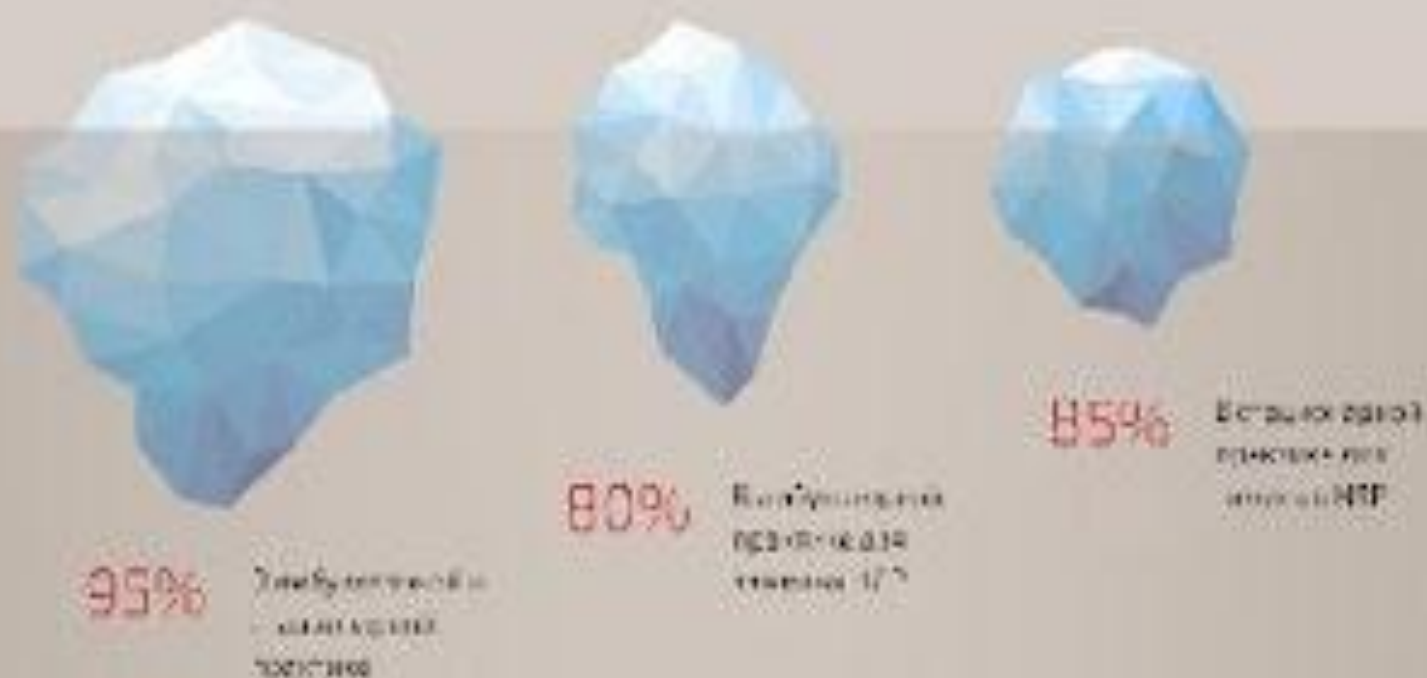


Обстоятельства развития НЛР у детей



Underreporting

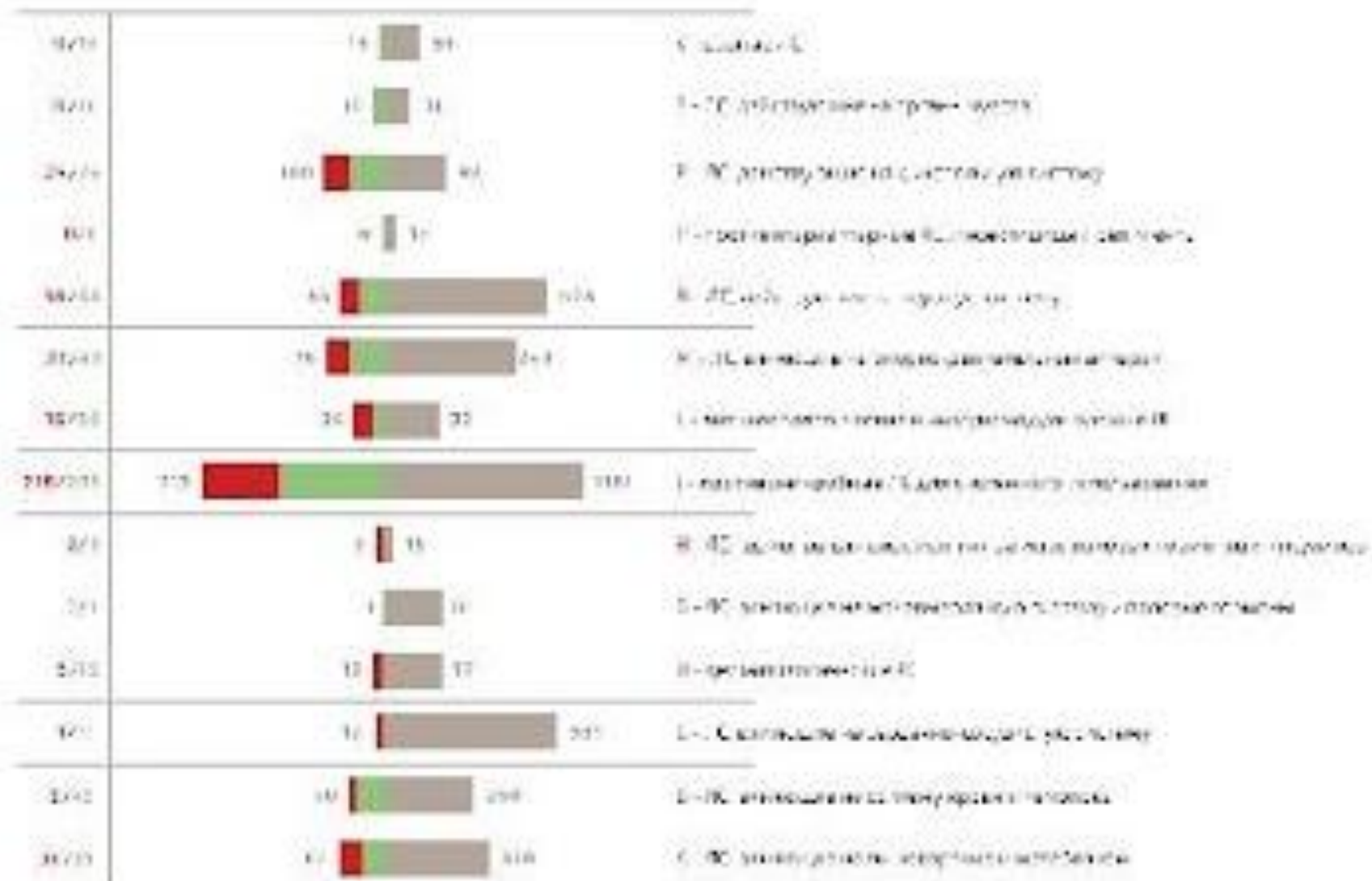
Систематический обзор L. Paez et al. S.A.W. Shahir, 2006



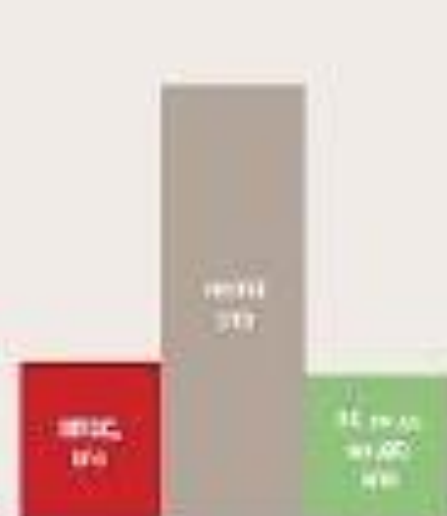
Несоблюдение НРП составляет 90% (82 - 98%)

Группы АТХ ЛС, вызвавших НЛР у детей

■ Детская ■ Детско-взрослая ■ Взрослая



Место НПВС в структуре НЛР у детей и взрослых



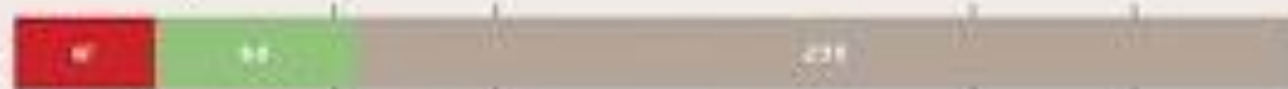
Взрослые по распространенности препаратов НПВС (304, 10,7%)



Дети по распространенности препаратов НПВС (274, 8,4%)

Каждый день НПВС (35,2%)

Итого НПВС



2-3 раза в неделю (126,8%)

1-2 раза в неделю

Каждый день

Итого

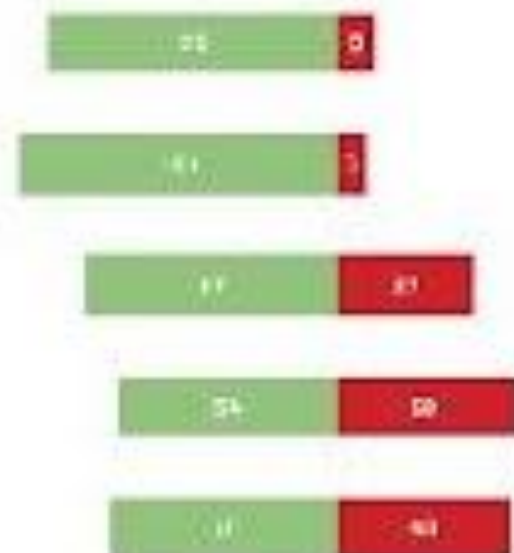
Назначения off label у детей с НЛР

■ назначено off label ■ назначено в соответствии



Назначения off label у детей с НЛР АНП и НПВС

НПВС



АНП



Частота комбинаций типа off label / НЛР



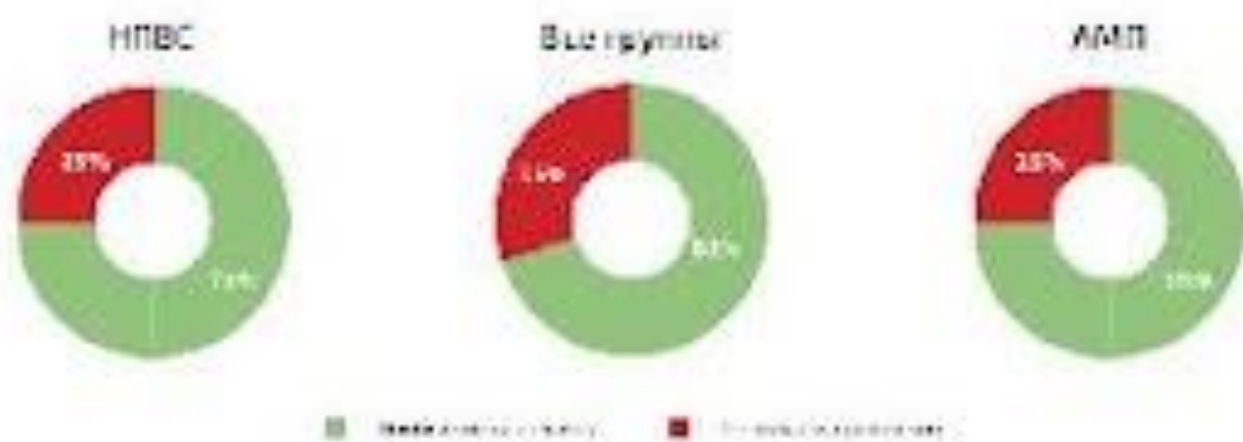
«Цепная реакция» off label назначений

OFF LABEL назначения при
предельной концентрации НПР НПДС



30 % увеличение риска развития НПР из-за назначения off label назначения (Belis et al. 2013)

Сколько назначений можно было избежать (т.е. не игнорировать П/ПП и возрастное ограничение)?



Государственный реестр ЛС

<http://grls.rosminzdrav.ru/>



Ребраки не работают

Неудачное подключение

Может дублироваться

Многие ЛС пропущены
в строке «Итого»

Вручную проверьте и
сделайте выгрузку в
формате XML



Госплан не сблизил журнал
в историю ЛС

Только с 01.01.2012
уменьшилась ЧТ в строке

Поиск информации в ГРС может превратиться в увлекательный квест



Последнее изменение в инструкции



Последняя полная версия инструкции

Взаимозаменяемость инструкций

Таблетки диклофенака 50 мг

Кол-во таблеток на прием	 Возрастные ограничения	 Пищевой режим
1	15 лет	До еды
1	12 лет	Во время или сразу после еды
3	14 лет	До еды
6	15 лет	Во время или сразу после еды
1	ВП до 6 лет, не рекомендуется до 16 лет	До еды
1	15 лет и масса тела 45 кг	Во время или сразу после еды
1	14 лет	Во время или сразу после еды
1	16 лет	Во время или сразу после еды

Данные анализа 13 000 официальных инструкций, внесенных в ГРЛС

Исследование компании Kantar (<http://kantar.ru>), сентябрь 2017



Только 10,5% Инструкций по медицинскому применению в ГРЛС допускают использование ЛС в любом возрасте



5,9 % Инструкций не содержат никакой информации об использовании ЛС у детей, т.е. упоминают факт запрета или разрешения на использование



3,3% Инструкций используют исключительно с заглавием (допускают использование исключительно по медицинским показаниям или при соблюдении определенных условий)



Сколо 60% Инструкций содержат конкретные возрастные ограничения

Таким образом, только каждый 10-ый препарат из зарегистрированных в РФ может использоваться без ограничений у ребенка любого возраста, а каждая 10-я инструкция содержит в себе информацию, позволяющую снизить риск off-label применения (внесение в возраст)

Выполнить нельзя нарушить!

1

Препарат нельзя использовать у детей, особенно грудного возраста

2

Препарат противопоказан детям до 12 лет. В разделе «Противопоказания для детей»

3

С осторожностью у детей до 6 мес. В разделе «Способ применения» таблетку перед проглатыванием необходимо разжевать

4

Препарат прием следует после еды. Для усиления эффекта рекомендуется принимать препарат перед едой, во время завтрака

5

Рвантин-слб никотинат противопоказан детям до 2 лет, так содержит теофиллин

6

Р-фампицид – мощный ингибитор системы цитохрома P450



Онлайн справочники



Много рекламы

Некоторые продают
и спортивную экипировку ЛС

Нерегулярно обновляются

Некоторые редактируют
инструкции

Источники информации часто
не разглашаются



Удобный поиск

Только полный текст
инструкций

Популярные мобильные приложения



7 языков барьер

Неспособность зарубежных инструкций русифицировать

Отсутствие компетенции как препаратолог и препаратолог, так зарегистрированных в США, ЕС, Канаде



Регулярно обновляемая информация

Удобство использования

Невозможность отладки интернета

Многие врачей в создании



Отечественные мобильные приложения



Много рекламы

Некоторые проводят
некорректную замену ИЕ

Перегружено обновлениями

Используется старая версия
инструкций

Некоторые крадут логику
инструкцию

Источники информации не
разглашаются

Используется версия
учреждения, а не как таковая,
белорусских инструкций

Создаются непрофессионалами



Только полезный текст инструкций

Удобство использования

Независимость от наличия
интернета

Приложения, создаваемые врачами

<http://kordag.ru/>

Поискать информацию о лекарственных препаратах, интерактивно работать над структурой и функциональностью, применять для симуляции лекарственной терапии. Для удобства было предусмотрено приложение ГЛСД на русском.



- ✓ без рекламы
- ✓ Используются данные ГЛСД
- ✓ Регулярные обновления лицензий, обновление информации в ГЛСД

Приложением «Возрастные ограничения лекарств» удобно пользоваться. Ответ можно получить в три шага: ввести название лекарства, выбрать производителя и получить утверждение о том, в каком возрасте лекарство разрешено применять. Благодаря четкой структуре не требуется дополнительное время и усилия, чтобы разобраться с функциями приложения.