

# 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.) в г. Казань  
 Организаторы: Джемальева А.А.

Матвеев Александр Васильевич

## План



## Неодлательные лекарственные реакции (НЛР) это...

1

Любая лекарственная АС человека, в результате которой возникает реакция организма на препарат, которая отличается от фармакологического действия препарата. (WHO International drug monitorng centre of adverse reactions. The New Sex 1996: 102-104)

2

Любая вредная реакция организма, возникающая в результате взаимодействия с лекарством, которая проявляется в виде отклонения от фармакологического действия и требует профилактических мероприятий или прекращения дальнейшего применения. (WHO IADR (WHO experts of adverse reactions to drugs)

3

Применение препарата без симптомов. (NSC de Atlas, ADR)

4

0,2% - 41,3% на протяжении жизни пациента. (Bolin G, de la Cruz J, 2007)

5

10,5% пациентов среди 1 млн пациентов. (Lindvall J, 2007)

6

Примерно 10% госпитализаций в год. (Bolin G, 2007)

7

Менее 1% случаев смерти пациентов в результате НЛР. (Khan, 2007)

8

155 млрд \$ прямые затраты в 2003 млрд \$ ежегодные затраты в мире. (WHO Report, 2010, 2012)

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

1

Публикации по НЛР в ЛД, Европе и США, период с 1984 по 2001 г. по 21 стране МЭО

2

НЛР у детей в Европе по годам, 1984-2001 гг.

3

НЛР у детей в Европе по годам, 1984-2001 гг.

4

Сравнение по годам в Европе и США по количеству случаев НЛР у детей, 1984-2001 гг. (по количеству случаев на 1000 детей в год)

5

Сравнение по годам в Европе и США по количеству случаев НЛР у детей, 1984-2001 гг. (по количеству случаев на 1000 детей в год)

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

Отсутствует информация  
по различным формам

Отсутствие качества и цены

Минимум информации, нет бандаж

Отсутствие информации

Линия между лекарством и  
Беременности

Всего 17 видов  
подделок и наркотики

Линия между лекарством и  
наркотиками

Связь с наркотиками  
Золотой

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

## Назначение ЛС off-label

Количество off-label назначений

Исследования

Т-119

ЛС/К

ЛС/МЗ

Исследования

ИТЛ

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

Компьютерная функция  
Muller et al., 2018

В соответствии с данными  
Felix et al., 2019

На основании экспертных  
Lundberg et al., 2018

В соответствии с данными  
Управление по FDA  
FDA, 2018

Управление по FDA  
FDA, 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 частных предприятиях:



График роста 100 % роста  
с 19



Доступно для всех  
старших  
среди студентов  
Республики Крым  
с 2017 года:



Реформа для 10 из 100  
лучших компаний  
с 2017 года (включая  
100 компаний)



Всего 100 компаний  
с 2017 года (включая  
100 компаний)  
среди лучших  
предприятий России: 100  
из 100

## Количество сообщений о НЛР в 2011-2014 гг.



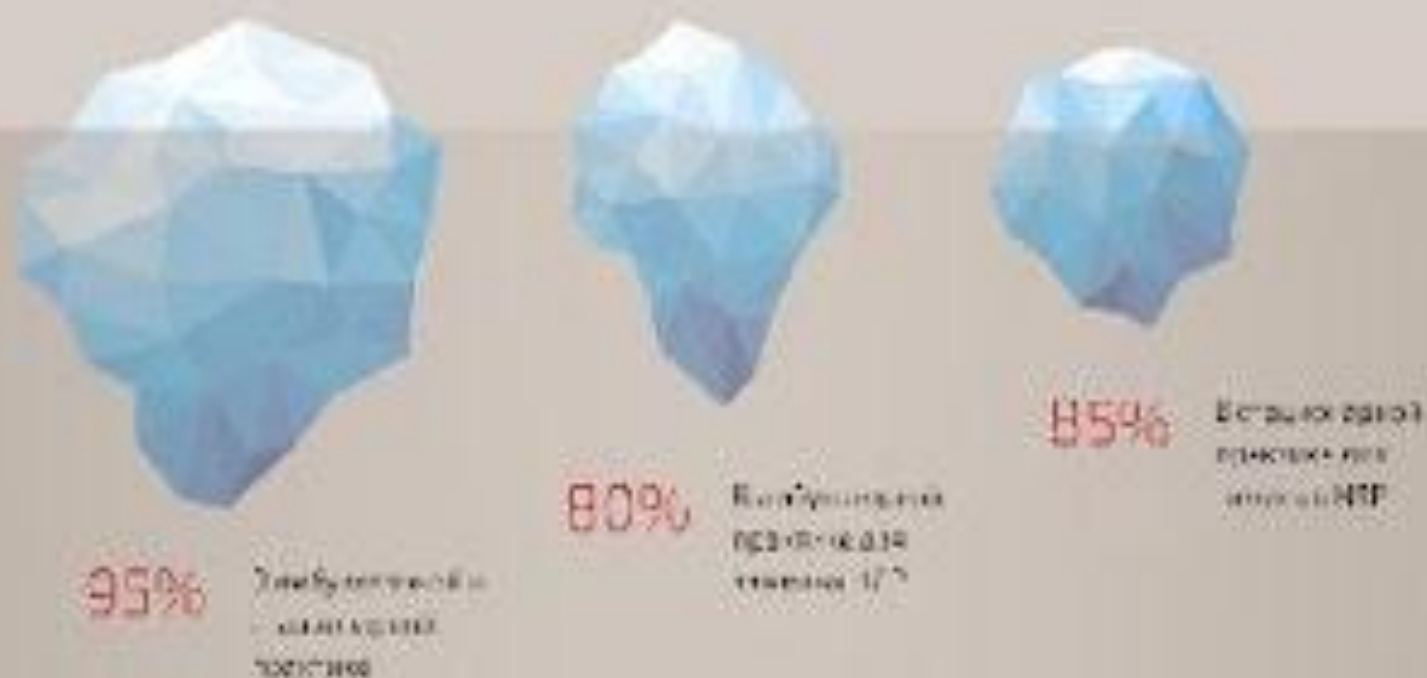
# Обстоятельства развития НЛР у детей





# Underreporting

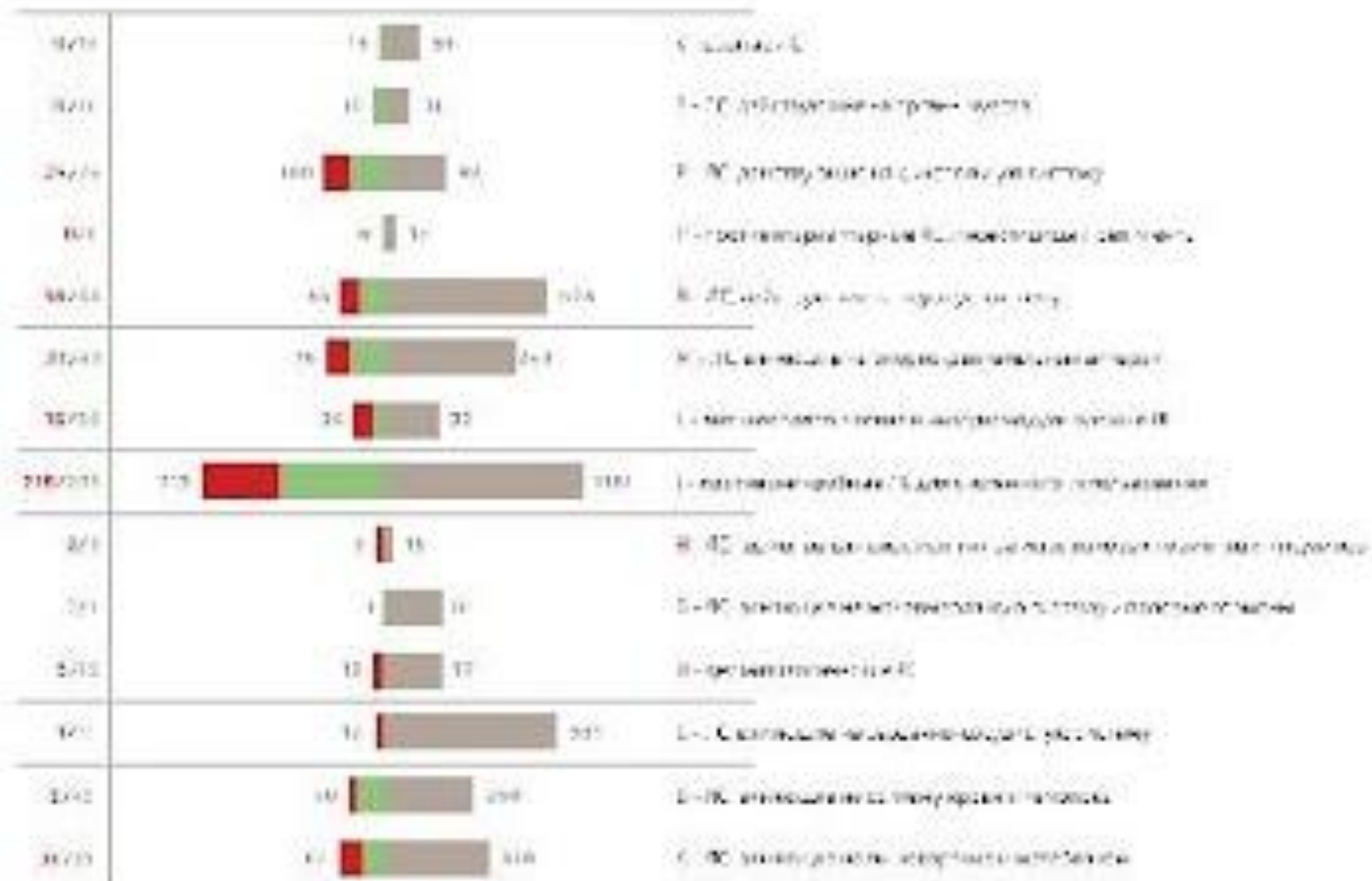
Систематический обзор L. Paezll и S.A.W. Shahir, 2006



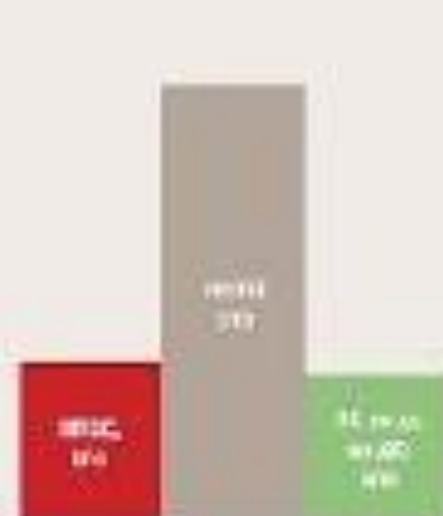
Несоблюдение БД составляет 90% (82 - 98%)

# Группы АТХ ЛС, вызвавших НЛР у детей

■ Детская    ■ Детско-взрослая    ■ Взрослая



## Место НПВС в структуре НЛР у детей и взрослых



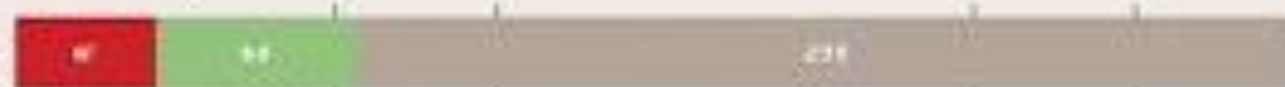
Взрослые по распространенности препаратов НПВС (104, 10,7%)



Дети по распространенности препаратов НПВС (274, 8,3%)

Каждый день НПВС (35,2%)

Итого НПВС



Итого НПВС 126.8 млн ед.

■ Диклофенак

■ Ибупрофен

■ Парацетамол

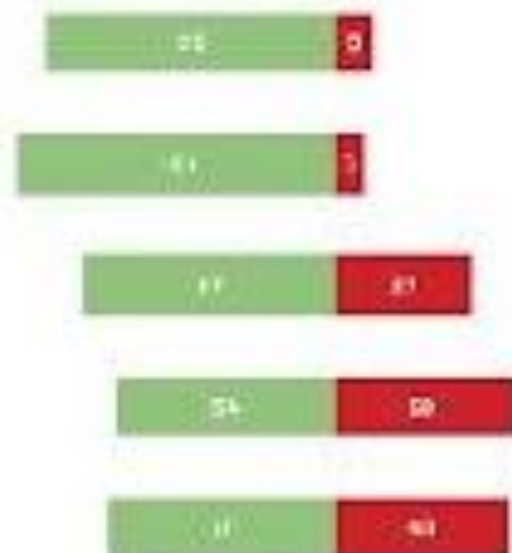
## Назначения off label у детей с НЛР

■ назначено off label    ■ назначено в соответствии



## Назначения off label у детей с НЛР АНП и НПВС

НПВС



АНП



## Частота комбинаций типа off label / НЛР



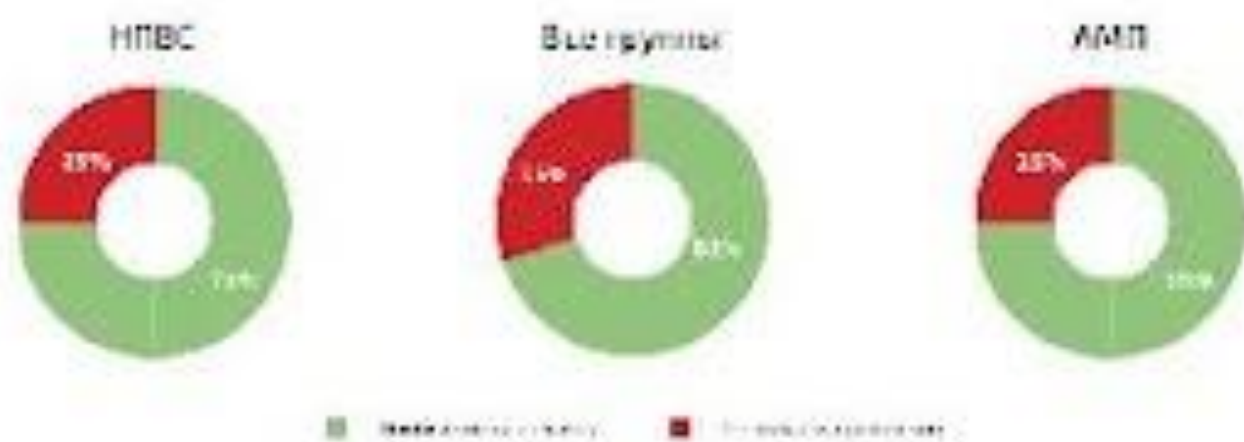
## «Цепная реакция» off label назначений

OFF LABEL назначения при  
предупреждении коррекции ИЛР ИЛРС



30 % увеличение риска развития ИЛР из-за назначения off label назначения (Bellis 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 проверять в  
редакторе «Итого»



Госплан не обновляет журнал  
в ИТРАУМ-17

Только с 01.01.2012  
увеличивается УТ в «Итого»

# 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 только краткие заключения (допускает использование не конкретизируя, по индивидуальным 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 назначения (конкретизация возраста)

# 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 побочных реакций следует принимать перед едой, во время завтрака

5

Рвантис-слб никотинат противопоказан детям до 2 лет, т.к. содержит теофиллин

6

Р-фампицид – мощный ингибитор системы цитохрома P450



## Онлайн справочники



Много рекламы

Некоторые продают  
и спортивную экипировку

Нерегулярно обновляются

Некоторые редактируют  
инструкции

Источники информации часто  
не актуальны



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  
украинских, а не белорусских,  
белорусских инструкций

Создаются непрофессионалами



Только полезный текст (инструкция)

Удобство использования

Независимость от наличия  
интернета



# Приложения, создаваемые врачами

<http://kordag.ru/>

Поискать информацию о лекарственных препаратах удобнее всего с помощью мобильных приложений. Мы разработали удобные приложения для смартфонов и планшетов, которые позволяют быстро и просто получить необходимую информацию о лекарственных препаратах. Для удобства пользователей приложения разработаны в соответствии с требованиями ГОСТ 19.001.001-2013.



- ✓ без рекламы
- ✓ Используются данные ГИС
- ✓ Регулярные обновления лицензий, обновлений информации в ГИС

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.