

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева², К.Н. Корянова³¹ Национальный научный центр фармаконадзора, Москва, Российская Федерация² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация³ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация

Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг.

Контактная информация:

Егорова Елена Александровна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского
Адрес: 295051, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7, тел.: +7 (978) 859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru

Статья поступила: 27.03.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Профили безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) хорошо изучены в клинических исследованиях. Вместе с тем необходим мониторинг нежелательных реакций (НР) препаратов этого класса, а также изучение структуры НР в педиатрической практике. **Цель исследования** — изучить НР у детей, связанные с применением НПВС. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ врачебных извещений о развитии НР, связываемых с применением препаратов группы N02B (согласно коду анатомо-терапевтическо-химической классификации) и M01A у пациентов в возрасте до 18 лет в лечебно-профилактических учреждениях или амбулаторно (включая самолечение). Источник данных: региональная база (Республика Крым) спонтанных сообщений о НР. Период оценки: январь 2010–декабрь 2018 гг. **Результаты.** За период исследования был зарегистрирован 201 случай развития НР. Чаще всего НР на НПВС возникали у детей первого года жизни — 87 (43,3%) случаев, а также у детей в возрасте 1–3 лет — 65 (32,3%). Развитие 126 (62,7%) случаев НР было ассоциировано с применением препаратов ибупрофена, в 53 (26,4%) — парацетамола. Степень значимости причинно-следственной связи оценивали в соответствии с методом сотрудничающего центра ВОЗ. Клинически НР в большинстве случаев манифестировали аллергическими реакциями (193 случая, 96%) в виде крапивницы, гиперемии, зуда кожного покрова. Значительно реже НР проявлялись нарушениями со стороны дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. В 57% случаев НР были несерьезными и не представляли угрозы жизни детей. **Заключение.** Развитие НР при применении НПВС в большинстве случаев связано с назначением препаратов ибупрофена и парацетамола. Основными клиническими проявлениями таких реакций на НПВС были реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Ключевые слова: нежелательные реакции, ибупрофен, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, дети, аллергические реакции немедленного типа.

(Для цитирования: Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А., Коняева Е. И., Корянова К. Н. Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (3): 160–166. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032)

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее распространенными клиническими симптомами у пациентов детского возраста, требующими вмешательства, являются боль [1–3] и гипертермия [4–6]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, сопровождающиеся гипертермией заболевания у детей дошкольного возраста (3–6 лет) регистрируются до 3–6 раз в год [7]. В США количество обращений за медицинской помощью при возникновении у детей лихорадки превышает 25 млн случаев в год [7]. В РФ частота обращений к врачу-педиатру с симптомами

гипертермии у детей составляет 1/3 всего количества случаев, а в осенне-зимний период достигает 90% [8].

В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основной группой лекарственных препаратов для купирования болевого симптома и гипертермической реакции у детей являются неопиоидные анальгетики (в российской медицинской литературе часто используется термин «анальгетики-антипиретики») [9, 10]. По механизму своего действия они могут быть отнесены к представителям более обширной группы — нестероидным противовоспалительным

средствам (НПВС). По некоторым оценкам, в Российской Федерации дети получают около 30 млн курсов жаропонижающих средств в год [11]. Однако, несмотря на высокую эффективность, применение препаратов данной группы в педиатрической практике не является абсолютно безопасным и может сопровождаться развитием нежелательных реакций (НР) различной степени тяжести [12, 13].

Развитие осложнений фармакотерапии могут иметь региональные особенности, обусловленные отличиями в применении препаратов, приверженностью пациентов к лечению, генетическими факторами и особенностями функционирования системы репортирования о развитии НР, а также отличаться от данных, полученных в результате клинических исследований, строго ограниченных критериями включения и продолжительностью исследования [14, 15]. В Республике Крым с 1995 г. функционирует региональный центр фармаконадзора, а с 2010 г. используется электронная система хранения информации о развитии НР. Активность репортирования крымскими врачами находится на уровне стран с развитой системой фармаконадзора (300–500 сообщений на 1 млн населения в год) [16], при этом анализ структуры НР для НПВС в регионе ранее не проводился.

Цель исследования

Изучить развитие нежелательных реакций у детей, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Представлено исследование серии случаев возникновения НР, зарегистрированных в региональном реестре (базе данных) по фармаконадзору.

Источник данных

Данные о развитии НР за период 1.01.2010–31.12.2018 гг. были получены из региональной электронной базы данных, сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. Доступ к базе данных ограничен (имя пользователя/пароль) и был предоставлен разработчиками базы (Матвеев А.В., Коняева Е.И.) — сотрудниками регионального центра фармаконадзора (до 2014 г.), ныне сотрудниками курса клинической фармакологии кафедры внутренней медицины № 1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (Симферополь).

База формировалась на основании данных врачебных карт-извещений о развитии НР. До марта 2014 г. использовалась форма извещения согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины № 898 от 27.12.2006, после марта 2014 г. — формы, приведенные в Приказе Минздрава России № 757н от 26.08.2010 и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения РФ № 1071 от 15.02.2017. Данные о НР вносились сотрудниками регионального центра фармаконадзора.

Критерии соответствия

В исследование включали данные обо всех НР, возникших в связи с применением НПВС у детей в возрасте до 18 лет, о которых было проинформировано региональное отделение фармаконадзора.

Нежелательной реакцией считали любое неблагоприятное для жизни или здоровья событие, связанное с приемом лекарственного препарата, или отсутствие терапевтической эффективности. Решение о репортировании принималось лечащими врачами на основании подозрения

Alexandr V. Matveev^{1, 2}, Anatoly E. Krasheninnikov¹, Elena A. Egorova², Elena I. Konyaeva², Ksenia N. Koryanova³

¹ National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russian Federation

² Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky affiliated to Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

³ Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, Russian Federation

Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pediatrics: Case Series According to the Doctor Reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018

Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs safety profile (NSAIDs) is well-studied in clinical trials. Meanwhile, the monitoring of adverse effects (AEs) of this drug class and analysis of AEs structure in pediatrics is essential. **Our aim was** to study AEs related to NSAIDs in children. **Methods.** Retrospective analysis of doctor reports about AEs associated with drugs from N02B and M01A groups (according to Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) administration in patients under 18 years old in healthcare facilities or outpatiently (self-medication included) was carried out. Data source — regional database (Republic of Crimea) of spontaneous reports about AEs. Recall period — January 2010–December 2018. **Results.** 201 AEs cases were registered during research period. Most commonly AEs on NSAIDs were reported in infants — 87 (43.3%) cases, and in children at 1–3 years old — 65 (32.3%). Development of 126 (62.7%) AEs cases were associated with administration of Ibuprofen drugs, and 53 (26.4%) cases — with Paracetamol drugs. Significance level of cause-effect relationship was estimated in compliance with WHO Collaborating Centre method. For most cases AEs have started with such hypersensitivity reactions (193 cases, 96%) as hives, hyperemia, skin itching. Much less often AEs have presented with respiratory and gastrointestinal disorders. AEs were slight and posed no threat to children in 57% of all cases. **Conclusion.** AEs development on NSAIDs administration was associated with Ibuprofen and Paracetamol drugs in most cases. Immediate hypersensitivity reactions were the main clinical manifestations of AEs on NSAIDs.

Key words: adverse effects, Ibuprofen, Paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, children, immediate hypersensitivity reactions.

(For citation: Matveev Alexandr V., Krasheninnikov Anatoly E., Egorova Elena A., Konyaeva Elena I., Koryanova Ksenia N. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pediatrics: Case Series According to the Doctor Reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 160–166. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032)

на наличие причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР. Обязанность сообщения о НР определена в законодательстве Украины [17] и РФ [18–20].

Перечень препаратов группы НПВС устанавливали в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией ВОЗ (группы N02B и M01A). Отбор сообщений о НР проводился двумя исследователями (Матвеев А. В., Егорова Е. А.) независимо друг от друга, расхождения в оценке принадлежности случая отсутствовали.

Целевые показатели исследования

В числе основных показателей исследования определяли частоту случаев НР с учетом возраста пациентов (возрастные категории, согласно [21]: 0–28 сут; 29 сут–1 год; 1 год + 1 день — 3 года; 4–7, 8–10 и 11–17 лет), пути введения (внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально), показаний к применению (как они указаны в соответствующей графе формы, код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10, при его наличии), сопутствующей медикаментозной терапии (наименование, форма выпуска, сила действия и режим применения препаратов, указанных в разделе формы извещения «Сопутствующая терапия»), ведущего клинического проявления НР (согласно разделу «Описание случая» формы), данных аллергологического анамнеза (указанного врачом в соответствующей графе формы: наличие или отсутствие, на какие вещества, продукты, лекарственные средства, факторы бытовой аллергии), серьезности исхода НР (см. ниже), потребности в медикаментозной коррекции НР (присутствовала или отсутствовала, какими средствами и методами проводилась) и достоверности причинно-следственной связи (см. ниже). Дополнительно изучали факторы нерационального назначения НПВС, а именно факты игнорирования возрастных противопоказаний (согласно инструкции для медицинского применения подозреваемого лекарственного препарата).

Оценка серьезности исходов НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая стойкую либо выраженную нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития или медицинское вмешательство для предотвращения развития перечисленных состояний), так же определяемого в извещении как «клинически значимое событие», проводилась в соответствии с текущим на момент сообщения законодательством [17, 19, 20]. Установленный врачом критерий серьезности не пересматривался, в случае отсутствия указаний в извещении оценка проводилась совместно двумя авторами (Матвеев А. В., Коняева Е. И.). Противоречия в оценке разрешались путем дискуссии и достижения обоюдного согласия.

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи (определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, неклассифицируемая) проводилась в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ [22] авторами исследования (Егорова Е. А., Крашенинников А. Е., Корянова К. Н., каждый случай — как минимум двумя исследователями) независимо друг от друга. В случае разногласий учитывалось третье мнение (Матвеева А. В. или Коняевой Е. И.).

Статистические процедуры

Расчет размера необходимой выборки не проводился, в анализ включались все имевшиеся в реестре записи, соответствующие критериям включения. Статистические методы анализа данных не использовались.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено решением Этического комитета при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Симферополь, Республика Крым), протокол № 4 от 04.04.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

В период исследования в региональной базе данных было зарегистрировано 6957 карт-извещений о НР, из них в 201 (2,9%) случае сообщалось о НР на препараты группы «анальгетики-антипиретики» (группа N02B) и НПВС (группа M01A) у детей.

Анализ частоты развития НР в различных возрастных группах показал, что более чем в 43,3% (87) случаев НР развивались у детей первого года жизни (29 сут — 1 год). В 32,3% (65) случаев развитие НР было связано с применением представителей этой группы у детей раннего детского возраста (1–3 года). Значительно реже клинические проявления НР наблюдались у детей дошкольного (4–7 лет) — 26 (12,9%) случаев, школьного (8–10 лет) — 3 (1,5%) и подросткового (11–17) возраста — 20 (10%). У новорожденных НР не зарегистрированы.

Среди путей введения преобладал прием лекарственного препарата *per os* ($n = 183$), реже препараты назначались ректально ($n = 14$), внутримышечно ($n = 3$) и внутривенно ($n = 1$). Чаще всего НР возникали при применении ибупрофена — 126 (62,7%) случаев, реже — при применении парацетамола — 53 (26,4%). Относительно редко сообщалось о возникновении НР на метамизол натрия (6 сообщений; 3%), ацетилсалициловую кислоту (4; 2%), нимесулид и кеторолак (по 2; по 1%), а также комбинации НПВС (всего 8 сообщений; 3,9%).

Показаниями к назначению детям препаратов изученных групп в 116 (57,7%) случаях были гипертермические реакции при острых респираторных инфекциях (ОРИ, код по МКБ-10 J06.9). Значительно реже прием препаратов был связан с необходимостью купирования пирогенной реакции организма при других инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей (остальные коды категории J по МКБ-10) — 30 (14,9%) случаев и острой кишечной инфекции (A04, A08, A09) — 5 (2,5%). Кроме того, среди показаний встречались зубная и головная боль, токсико-аллергический васкулит, артрит. В 36 (17,9%) случаях информация о показаниях к применению лекарственного препарата в карте-извещении не была указана.

НР в 113 (56,2%) случаях возникали при назначении подозреваемого препарата в виде монотерапии; в 46 (22,9%) случаях одновременно с подозреваемым пациентом был назначен 1, в 30 (14,9%) — 2, в 12 (6%) — ≥ 3 лекарственных средств.

Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа в виде крапивницы, гиперемии, зуда кожных покровов (193; 96%). Установлено 10 (5,2%) случаев отека Квинке, в том числе у 4 детей в связи с применением ибупрофена, у 3 — парацетамола, у 1 — комбинированного препарата ибупрофена и парацетамола. По одному случаю развития отека Квинке у детей наблюдались при применении ацетилсалициловой кислоты и кеторолака (самолечение в возрасте 3 и 4 лет соответственно). У 7 пациентов отек Квинке представлял угрозу жизни и потребовал проведения неотложной терапии. Также следует отметить 1 случай развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) при применении ибупрофена у ребенка в возрасте 5 мес вследствие самолечения гипертермического синдрома. Значительно реже клиническими проявлениями

НР НПВС были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (4 случая), дыхательной системы и системы крови (по 1 случаю соответственно).

Зарегистрировано два случая отсутствия терапевтического эффекта, один из которых был связан с применением ибупрофена в качестве антипиретика на протяжении 1 мес у ребенка в возрасте 5 мес с острой кишечной инфекцией в условиях отсутствия соответствующей диагностики и назначения этиотропной терапии.

Изучение аллергологического анамнеза показало, что в большинстве случаев аллергологический статус пациентов с НР был неосложненным (179; 89%). Эпизоды пищевой аллергии отмечались в 9 (4,5%) случаях, лекарственной аллергии — в 9 (4,5%), бытовой аллергии — в 3 (1,5%), смешанной аллергии — в 1 (0,5%).

В большинстве случаев НР были несерьезными (115; 57,2%) и не представляли угрозы для жизни детей. Серьезные НР регистрировались реже: состояния, угрожающие жизни пациентов, были описаны в 7 (3,5%) картах-извещениях, госпитализация пациентов потребовалась в 62 (30,8%) случаях, продление сроков госпитализации — в 9 (4,5%). Стойкая или выраженная нетрудоспособность пациента (инвалидность), обусловленная развитием НР при применении НПВС, наблюдалась в 7 (3,5%) случаях. В 1 случае НР представляла собой клинически значимое событие.

Препараты, прием которых был ассоциирован с развитием НР, были отменены у 139 (69,1%) детей, в остальных случаях подозреваемый лекарственный препарат не отменяли. Коррекция НР при этом потребовалась в 194 (96,5%) случаях, в частности 163 детям были назначены антигистаминные препараты.

Причинно-следственная связь между приемом подозреваемого лекарственного средства и возникающей при этом НР в 68 (33,8%) случаях была расценена как определенная, в 114 (56,7%) — как вероятная, в 16 (8%) — как возможная, в 3 (1,6%) — как сомнительная.

Дополнительные результаты исследования

Анализ случаев нерационального назначения НПВС у пациентов детского возраста выявил 9 (4,5%) эпизодов НР, возникших в результате несоблюдения возрастных противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению (ИМП) соответствующих лекарственных препаратов (метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота, кеторолак, нимесулид). Сравнение ИМП представленных выше лекарственных препаратов показало, что возрастные ограничения в описаниях различных производителей были идентичными. Проведение анализа ИМП метамизола натрия позволило обнаружить значительные несоответствия в противопоказаниях для применения данного препарата в детской популяции (табл.). Так, 4 ИМП

Таблица. Сравнительный анализ противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата метамизол натрия различных владельцев регистрационных удостоверений

Table. Comparative analysis of contraindications indicated in product label of metamizole sodium of different marketing authorisation holders

| Название лекарственного препарата | Владелец регистрационного удостоверения | Лекарственная форма и доза | Противопоказания по возрасту |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Анальгин-Ультра | ОА «Оболенское фармацевтическое предприятие» | Таблетки, покр. пленочной оболочкой 500 мг | Детский возраст до 15 лет |
| Анальгин-хинин | АО «Софарма» | Таблетки, покр. плен. оболочкой 200 мг + 50 мг | Детский возраст до 12 лет |
| Анальгин-УБФ | ОАО «Уралбиофарм» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин- ЭкстраКап | ОАО «Фармстандарт-Лексредства» | Капсулы 500 мг | Детский возраст до 15 лет |
| Анальгин | ОАО «Татхимфарм-препараты» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ОАО «Биохимиќ» | Таблетки 500 мг | С осторожностью младенческий возраст до 3 мес |
| Анальгин | ОАО «Борисовский завод медпрепаратов» | Таблетки 500 мг | С осторожностью младенческий возраст до 3 мес |
| Анальгин | ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 3 лет |
| Анальгин | ОАО «Ирбитский ХФЗ» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ОАО «Ивановская ФФ» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 15 лет |
| Анальгин | ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ООО «Атолл» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 15 лет |
| Анальгин | ОАО «Марбиофарм» | Таблетки 500 мг | С осторожностью младенческий возраст до 3 мес |
| Анальгин Авексима | ОАО «Авексима» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ОАО «Органиќа» | Таблетки 500 мг | С осторожностью детям до 8 лет |
| Анальгин | ОАО «Дальхимфарм» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 15 лет |
| Анальгин | ПАО «Биосинтез» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ЗАО ПФК «Обновление» | Таблетки 500 мг | Детский возраст до 8 лет |
| Анальгин | ОАО «Тюменский ХФЗ» | Таблетки 500 мг | С осторожностью младенческий возраст до 3 мес |

препарата метамизол натрия содержали рекомендацию об ограничении применения данного лекарственного средства в младенческом возрасте до 3 мес, в 6 ИПМ была представлена информация о невозможности применения метамизола натрия у детей в возрасте до 8 лет, в остальных случаях противопоказанием к применению препарата был 15-летний возраст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В Республике Крым в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств у детей используют препараты ибупрофена, парацетамола, кеторолака, ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, нимесулида, а также комбинированные препараты. Анализ частоты возникновения НР при применении данных лекарственных средств позволил определить, что наиболее часто развитие НР было ассоциировано с применением препаратов ибупрофена и парацетамола. При этом в ряде случаев такие назначения происходили вне требований ИМП, с нарушением возрастных ограничений (например, в случаях использования кеторолака и ацетилсалициловой кислоты). Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа (сыпь, крапивница, зуд, гиперемия), значительно реже у детей наблюдались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и системы крови. Стоит отметить, что в большинстве случаев НР были несерьезными и не представляли угрозы жизни детей, однако требовали коррекции возникшего состояния в 96,5% случаев.

Ограничения исследования

Главным ограничением данной работы является ретроспективный дизайн, небольшая выборка случаев НР и региональный характер исследования, что осложняет возможность экстраполяции полученных данных на другие регионы или страну в целом. Еще одним из ограничений является использование информации, полученной путем обобщения спонтанных сообщений, что вне данных об общей экспозиции препаратов изученных групп [23] в популяции не позволяет установить частоту развития НР. Значительное влияние на полученные результаты может оказать известная проблема ошибки репортирования (*underreporting*) случаев развития осложнений фармакотерапии, которые были расценены врачами как не подлежащие сообщению регуляторным органам или связанные с использованием других лекарственных препаратов, не относящихся к группе НПВС. Данная проблема приводит к уменьшению числа зарегистрированных и подлежащих дальнейшему анализу НР. И, наконец, нами использовались данные форм-извещений, которые содержали ограниченный объем клинической информации. В ряде случаев это не позволяло пересмотреть врачебную оценку достоверности причинно-следственной связи и/или критерий серьезности. Запрос дополнительной клинической информации в большинстве случаев был невозможен, учитывая давность анализируемых событий.

Интерпретация результатов исследования

НПВС используют в медицине в качестве жаропонижающих средств уже более 200 лет. Многочисленные клинические контролируемые исследования подтверждают жаропонижающую, анальгетическую и противовоспалительную активность данной группы препаратов [24]. Согласно рекомендациям ВОЗ [25] и национальных кон-

сensusов [26], препаратами выбора для использования в педиатрической практике являются парацетамол и ибупрофен [27–29].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований позволили определить, что частота развития НР при их назначении детям не превышает 8–9% от общего количества назначений [27, 28]. Исследование, проводимое К. Ким и соавт. в отделении экстренной терапии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи на протяжении 1 года, показало, что аллергические реакции как НР наблюдаются в 72% случаев при использовании парацетамола в качестве жаропонижающего средства у пациентов детского возраста (до 14 лет) [30]. В случаях нерационального применения парацетамола в высоких дозах имели место реакции гиперчувствительности высокой степени тяжести (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла) [30]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена, проведенного P. Little и соавт. в 2013 г. с участием 889 детей с симптомами острой респираторной инфекции, подтверждают, что наиболее частыми побочными эффектами, возникающими при применении этих препаратов, были диспептические расстройства и кожная сыпь [31, 32].

В 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) проинформировало потребителей лекарственных препаратов о возможном риске развития тяжелых кожных аллергических реакций (токсичный эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) при применении препаратов, содержащих парацетамол. В представленном сообщении отдельное внимание было уделено и вопросам безопасности ибупрофена, применение которого так же могло быть ассоциировано с развитием тяжелых аллергических реакций [33]. Вместе с тем анализ данных информационной базы по фармаконадзору во Франции (2002–2013 гг.), на основании которых изучали риск развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза при применении парацетамола одновременно с другими лекарственными препаратами, не выявил причинно-следственной связи между НР и применением парацетамола [34]. В результате нашего исследования в структуре развития НР была обнаружена более высокая доля аллергических реакций, чем в представленных выше работах, а доля развития желудочно-кишечных НР оказалась более низкой. Также нами обнаружена высокая частота случаев тяжелых форм эритем — синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла.

Выявленные нами несоответствия данных, указанных в ИМП различных производителей лекарственных препаратов, требуют дальнейшего изучения, обсуждения и принятия регуляторных решений с целью повышения безопасности применения данных лекарственных средств у пациентов детского возраста.

Еще одним фактором, способствующим развитию НР, является одновременное назначение нескольких препаратов. Зависимость риска развития НР от количества назначаемых одному пациенту препаратов, а также частоты off-label назначений, была продемонстрирована в предыдущих исследованиях [29, 35, 36].

Учитывая ограниченность выбора лекарственных средств в детской практике, эффективность проводимой фармакотерапии и возможный спектр НР, соотношение

пользы и рисков при применении лекарственных препаратов, в том числе НПВС, должно регулярно переоцениваться. Такое требование отражено и в национальном законодательстве РФ, например в статье 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который накладывает на всех субъектов обращения лекарственных средств обязанность по предоставлению сведений о НР в уполномоченные органы государственной власти и держателям регистрационных удостоверений, которые в свою очередь анализируют эти данные и в случае необходимости принимают соответствующие регуляторные решения о дальнейшей судьбе препаратов (отзыв, приостановление, внесение изменений в инструкцию и др.). Раздел 8.2 Правил надлежащей практики фармаконадзора стран Евразийского экономического союза, основные положения которых были имплементированы Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», гласит, что «Оценка соотношения «польза–риск» должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата» [37, 38]. В настоящий момент парацетамол и ибупрофен при их рациональном применении в соответствии с ИМП продолжают оставаться наиболее безопасными представителями группы НПВС [39] и могут быть рекомендованы врачами-педиатрами с целью купирования боли и гипертермических реакций [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ретроспективного анализа карт-извещений о зарегистрированных в Республике Крым за 2010–2018 гг. НР на НПВС у пациентов детского воз-

раста показали, что развитие осложнений фармакотерапии в большинстве случаев связано с назначением препаратов ибупрофена и парацетамола. Основными клиническими проявлениями НР НПВС были реакции гиперчувствительности немедленного типа. Обнаружены случаи нерационального назначения препаратов у детей с игнорированием требований официально утвержденной ИМП препарата (назначение ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, нимесулида и кеторолака).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. В. Матвеев

<https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

А. Е. Крашенинников

<https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Е. А. Егорова

<https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>

К. Н. Корянова

<https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- King S, Chambers CT, Huguet A, et al. Epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011;152(12):2729–2738. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.016.
- Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain*. 1991;46(3):247–264. doi: 10.1016/0304-3959(91)90108-a.
- Calvo-Munoz I, Gomez-Conesa A, Sanchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2013;13:14. doi: 10.1186/1471-2431-13-14.
- Whitburn S, Costelloe C, Montgomery AA, et al. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/s146342361000040x.
- de Bont EG, Lepot JM, Hendrix DA, et al. Workload and management of childhood fever at general practice out-of-hours care: an observational cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007365. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007365.
- Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 3):260–266.
- Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15–781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594. doi: 10.1136/bmj.c1594.
- Брызгунов И., Кизева А. Гипертермии у детей // *Врач*. — 2011. — № 8. — С. 23–27. [Bryzgunov I, Kizeva A. Hyperthermia in children. *Vrach*. 2011;(8):23–27. (In Russ).]
- World Health Organization. *Programme of acute respiratory infections. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries* [Internet]. Geneva: WHO; 1993. [Updated 2019 March 14] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58266>.
- Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой // *Лечащий врач*. — 2005. — № 1. — С. 16–20. [Tatochenko VK. Rebenok s lixoradkoj. *Practitioner*. 2005;(1):16–20. (In Russ).]

- Таточенко В.К. Использование жаропонижающих средств у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004. — Т. 3. — № 5. — С. 70–73. [Tatochenko VK. Ispolzovanie zharoponizhayuschih sredstv u detey. *Current Pediatrics*. 2004;3(5):70–73. (In Russ).]
- Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25:1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
- Trippella G, Ciarcia M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr*. 2019;7:217. doi: 10.3389/fped.2019.00217.
- Talbot J, Jeffrey K. Aronson stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6th Edition. Wiley-Blackwell; 2011.
- Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору*. — Киев: Морион, 2007. [Viktorov AP, Mal'cev VI, Belousov YuB. *Bezopasnost` lekarstv. Rukovodstvo po farmakonadzoru*. Kiev: Morion; 2007. (In Russ).]
- Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):423–427. doi: 10.1007/s002280050314.
- Приказ Министерства здравоохранения Украины № 898 от 27.12.2006 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (редакция от 06.01.2017). [Order № 898 Ministerstva zdorovookhraneniya Ukrainy «Ob utverzhenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 27.12.2006. (In Russ).] Доступ по: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07?lang=ru>. Ссылка активна на 15.03.2019.
- Федеральный закон Российской Федерации № ФЗ-61 от 12 апреля 2010 «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv», dated 2010 April 12. (In Russ).] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>. Ссылка активна на 12.01.2019.

19. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order № 757n Minzdravsotsrazvitiya RF «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, registratsii pobochnykh dejstvij, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaksij, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaksij pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya», dated 26.08.2010. (In Russ.)] Доступ по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104356/. Ссылка активна на 12.01.2019.
20. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». [Order № 1071 Roszdravnadzora «Ob utverzhdenii Poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 15.02.2017. (In Russ.)] Доступ по: <http://www.rozdravnadzor.ru/documents/39003>. Ссылка активна на 12.01.2019.
21. Возраст. В кн.: Малая Медицинская Энциклопедия. В 6 т. / Под ред. В.И. Покровского. Том 1: А–Грудной ребенок. — М.: Сов. энцикл., 1991. — С. 358. [Vozrast. In: Malaya Meditsinskaya Entsiklopediya. V 6 t. Ed by V.I. Pokrovskij. Vol. 1: A–Grudnoj rebenok. Moscow: Sov. entsikl.; 1991. P. 358. (In Russ.)]
22. Uppsala Monitoring Centre. *The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment* [Internet]. [Updated 2019 May 27] Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
23. Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 3. — С. 38–42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(3):38–42. (In Russ.)]
24. Зайцева О.В. Применение анальгетиков-антипиретиков в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5. — № 2. — С. 76–81. [Zaytseva OV. Analgesics antipyretics in pediatrics. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008;5(2):76–81. (In Russ.)]
25. *The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries*. WHO/ARI/93.90. Geneva; 1993.
26. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей (подготовлены совместно с Российским обществом скорой медицинской помощи, утв. Союзом педиатров России). — М.: Союз педиатров России, 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu skoroy meditsinskoj pomoshchi pri ostroj likhoradke u detej (podgotovleny sovmestno s Rossijskim obshchestvom skoroy meditsinskoj pomoshchi, utv. Soyuz pediatrov Rossii). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2015. (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/71414270/>. Ссылка активна на 12.02.2019.
27. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. *Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению*. / Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадце; Союз педиатров России, Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradochnye sindromy u detei. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Ed by A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze; Soyuz pediatrov Rossii, Nauch. tsentr zdorov'ya detej RAMN, Pervyj Moskovskij gos. med. un-t im. I.M. Sechenova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ.)]
28. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей*. Клинические рекомендации (утверждены Союзом педиатров России; пересмотр 2018 г.). — М.: Союз педиатров России, 2018. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detej. Klinicheskie rekomendatsii (utverzhdeny Soyuz pediatrov Rossii; peresmotr 2018). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ.)]
29. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 4. — С. 18–24. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA. The role of «off-label» prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice. *Problems of practical pediatrics*. 2018;13(4):18–24. (In Russ.)] doi: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24.
30. Ким К.А., Холматов Х.Х., Ибрагимова Д.Р. Адекватность применения парацетамола в экстренной педиатрии // *Вестник экстренной медицины*. — 2013. — № 3. — С. 265. [Kim KA, Kholmatov KhKh, Ibragimova DR. Adekvatnost' primeneniya paracetamola v ekstreynoi pediatrii. *Vestnik ekstreynoi meditsiny*. 2013;(3):265. (In Russ.)]
31. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. doi: 10.1136/bmj.f6041.
32. Moore N, Le Parc M, van Ganse E, et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract*. 2002;56(10):732–734.
33. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA advierte que el medicamento antipiretico y analgesico Acetaminofen (Paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel. [Updated 2019 March 14] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm364483.htm>.
34. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor MJ, et al. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):331–338. doi: 10.1111/bcp.13445.
35. Доскин В.А., Запрудов А.М. Анализ современных проблем клинической фармакологии и фармакотерапии в педиатрии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 5–11. [Doskin VA, Zaprudov AM. Analysis of the current problems of clinical pharmacology and pharmacotherapy in pediatrics. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(3):5–11. (In Russ.)]
36. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine*. 2013;11(1):238. doi: 10.1186/1741-7015-11-238.
37. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». [Order № 1071 Federal service for supervision of health care «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 2017 February 15. (In Russ.)] Доступ по: <http://www.rozdravnadzor.ru/documents/39003/>. Ссылка активна на 05.03.2019.
38. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision № 87 of the Council of the Eurasian economic Commission «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza», dated 2016 November 3. (In Russ.)] Доступ по: <http://www.eaunion.org/>. Ссылка активна на 26.12.2018.
39. Ушкалова Е., Романова О., Илларионова Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена у детей и беременных // *Врач*. — 2011. — № 1. — С. 44–48. [Ushkalova E, Romanova O, Illarionova T. The efficacy and safety of paracetamol versus ibuprofen in children and pregnant women. *Vrach*. 2011;(1):44–48. (In Russ.)]