

УДК 615.373:615.065

ОЦЕНКА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ, С УЧЕТОМ БЕЗОПАСНОСТИ**¹Пастернак Е.Ю., ¹Затолочина К.Э., ¹Романов Б.К., ¹Аляутдин Р.Н.,
¹Бунятян Н.Д., ^{2,3}Асецкая И.Л.***¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;**²ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств
медицинского применения» Росздравнадзора, Москва;**³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, e-mail: pasternak@exrmed.com*

В статье обсуждаются проблемы оценки взаимозаменяемости референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов в педиатрии. Количество лекарственных средств, которые могут быть потенциально заменяемы у детей, гораздо меньше, чем у взрослых, что связано как с ограниченным числом клинических исследований в педиатрии, так и с особенностями метаболизма в детском возрасте. Авторами представлен анализ спонтанных сообщений, содержащих информацию об осложнениях лекарственной терапии, которые возникали при смене препарата в рамках одного международного непатентованного наименования у детей. Оценивалась общая структура нежелательных реакций, их распределение по системно-органным классам, структура подозреваемых препаратов. Проведенное исследование показало, что чаще всего проблемы возникали при замене противосудорожных препаратов и характеризовались значительным снижением эффективности лекарственной терапии, что нередко представляло угрозу жизни пациентов.

Ключевые слова: взаимозаменяемость, педиатрия, биоэквивалентность, воспроизведенные препараты, спонтанные сообщения, нежелательная реакция

EVALUATION OF INTERCHANGEABILITY OF DRUGS USED IN PEDIATRICS WITH ACCOUNTING SAFETY**¹Pasternak E.Y., ¹Zatolochina K.E., ¹Romanov B.K., ¹Alyautdin R.N.,
¹Bunyatyan N.D., ^{2,3}Asetsckaya I.L.***¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation
of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;**²Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise,
Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» under Roszdravnadzor, Moscow;**³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: pasternak@exrmed.com*

The article discusses the problem of evaluating the interchangeability of original and generic drugs in pediatrics. The number of drugs that potentially can be interchangeable for children is smaller than in the rest of the areas, due to both limited number of clinical studies in pediatric and singularities with metabolism in childhood. Analysis of spontaneous reports, containing information about the problem that occurs when you change the drug for children, was done. The overall structure of adverse reactions, their spreading to system organ classes and structure of drugs were evaluated. The study showed that most problems occur when you try to change the anticonvulsants, which leads to inefficiency and often poses the threat to life.

Keywords: interchangeability, pediatrics, bioequivalence, generic drugs, spontaneous reports, adverse reaction

Одним из ключевых критериев в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) является их безопасность. При этом, подходы к оценке взаимозаменяемости ЛП, предназначенных для лечения детской возрастной категории, как группы, наиболее чувствительной к отклонению любых сравнимых параметров, требуют особого внимания.

Информация о фармакокинетики, эффективности и безопасности многих лекарственных средств (ЛС), применяемых у пациентов в возрасте до 18 лет, экстраполирована в педиатрию из опыта их применения у взрослых, что, как известно, не

в полной мере характеризует воздействие на детский организм и не обеспечивает исчерпывающих данных [7, 3, 4]. Более 70% ЛП, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей. Только четверть из прошедших регистрацию и продаваемых в США ЛС имеют адекватные данные по рекомендуемой дозировке, безопасности и эффективности применения в детской практике, а по данным ВОЗ, для 75% заболеваний, характерных в возрасте до 18 лет, пока не существует специальных педиатрических препаратов [1].

Очевидно, что на сегодняшний день количество ЛС, которые могут быть заменя-

емы у детей, основываясь на объективных данных, гораздо меньше, чем у взрослых. Однако до введения поправок к Федеральному закону № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» для замены референтного ЛП на воспроизведенный последнему было достаточно иметь лишь подтвержденную биоэквивалентность, то есть иметь идентичные оригинальному препарату фармакокинетические параметры. Таким образом, такие исключительно необходимые характеристики, как состав действующих и вспомогательных веществ, лекарственная форма, учтены не были. В настоящее время взаимозаменяемым ЛП является тот, у которого доказана терапевтическая эквивалентность или биоэквивалентность в отношении референтного ЛП, имеющего эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [6, 5]. В то же время, на фоне немногочисленных данных по безопасности применения препаратов у детей и отсутствия доказательств, подтверждающих педиатрическую биоэквивалентность для большинства из них, возможность замен на воспроизведенные препараты в педиатрической практике, по нашему мнению, оказывается недостаточно аргументированной. В связи с этим представляет интерес анализ данных о развитии нежелательных реакций (НР) у пациентов до 18 лет, связанных с заменой ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН).

Цель исследования – оценка с помощью метода спонтанных сообщений проблемы возникновения НР, вызванных заменой ЛП (в рамках одного МНН), применяемых в педиатрической практике.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования в данной работе были спонтанные сообщения (СС) о НР при применении препаратов у детей в возрасте до 18 лет, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзор за 2012 год.

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между развитием НР и применением лекарственного препарата в нашей работе оценивалась по шкале Наранжо [8]. После определения СД ПСС «ЛП-НР» дальнейшему анализу подвергались только сообщения с высокой СД ПСС «ЛП-НР».

При установлении серьезности НР использовались критерии, содержащиеся в статье 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Анализу подлежали первичные и повторные сообщения. Дубликаты СС и невалидные СС исключались из исследования.

Нежелательные реакции распределялись по системно-органным классам в соответствии с Терминологией нежелательных реакций ВОЗ (WHO-ART) [9].

Для выявления «off-label» назначений использовались утвержденные в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте государственного реестра лекарственных средств.

В работе использовалась классификация возрастных периодов у детей Н.П. Гундобина [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в базу данных спонтанных сообщений за исследуемый период поступило 626 сообщений о развитии НР после применения ЛП у детей. Информацию о серьезных НР содержали 568 (90,7%) сообщений, из них 50 (8,8%) содержали данные о проблемах при замене одного ЛП на другой в пределах одного МНН. Из 58 (9,3%) СС о несерьезных НР только 1 (1,7%) содержало подобную информацию. Было установлено, что 4 (7,8%) сообщения из 51 (8,2%) содержали данные об «off-label» назначениях и соответственно были исключены из анализа. Результаты оценки СД ПСС между НР и заменой ЛП представлены в табл. 1.

Таблица 1
Результаты оценки СД ПСС спонтанных сообщений

СД ПСС	Количество СС	%
Вероятная	30	63,8
Возможная	15	31,9
Сомнительная	2	4,3
Всего	47	100,0

Как видно из табл. 1, количество СС с высокой СД ПСС «ЛП-НР» составило 45 (95,7%), с низкой – 2 (4,3%) сообщения. В дальнейший анализ были включены только сообщения с высокой СД ПСС.

Всего в нашем исследовании было 25 (55,6%) мальчиков и 20 (44,4%) девочек. Почти половина случаев (48,9%) касалась развития НР у детей младшего школьного возраста. Полученные результаты представлены в табл. 2.

В то же время, сообщений о случаях развития НР, связанных с заменой ЛП у новорожденных и детей грудного возраста, за исследуемый период не поступало.

ЛП, в отношении которых возникли предположения о НР, были представлены 11 международными непатентованными наименованиями (табл. 3). Значительное число сообщений поступило о НР на замену препаратов вальпроевой кислоты – 25 (55,6%) со-

общений. При этом в общей сложности препараты из группы антиконвульсантов (вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат, карбамазепин) составили подавляющее большинство из подозреваемых препаратов – 35 (77,8%). Антимикробные препараты были представлены 3 МНН (цефтриаксон, ванкомицин, меропенем), доля НР в общем объеме составила 8,9% (4 препарата). Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на воспроизведенный препарат после перехода с терапии оригинальным препаратом (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»), так и о развитии НР на подозреваемый препарат с необходимостью последующей замены (данные указывались в разделах «Предпринятые меры», «Лекарственная терапия НР», «Значимая дополнительная информация»). Так, например, в одном из поступивших сообщений, где в качестве подозреваемого препарата был указан Меропенем Джодас (меропенем) со-

держалась информация о неэффективности препарата и замене его на препарат Меропенем (меропенем) с последующей положительной динамикой течения заболевания. В сообщении на препарат Буденит Стери-Неб (будесонид), который применялся в качестве базисной терапии бронхиальной астмы (в течение трех суток до возникновения НР) было указано о развитии бронхоспазма, ранее же пациент получал препарат Пульмикорт (будесонид) с хорошей переносимостью препарата.

Анализ по видам замены препаратов показал, что в 22 (48,9%) из 45 сообщений проблемы возникали при переходе с оригинального на воспроизведенный ЛП, в 18 (40,0%) случаях – были связаны с тем, что терапия с применением воспроизведенного препарата приводила к НР, в результате чего врачи были вынуждены назначить оригинальный ЛП, и в 5 (11,1%) случаях НР развивались на фоне замены одного воспроизведенного на другой воспроизведенный препарат.

Таблица 2

Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Возраст пациентов	Количество пациентов	%
Преддошкольный возраст	1–3 года	2	4,4
Дошкольный возраст	3–6 лет	10	22,2
Младший школьный возраст	7–11 лет	22	48,9
Старший школьный возраст	12–17 лет	11	24,5
Всего		45	100,0

Таблица 3

Структура подозреваемых препаратов

МНН	ТН	Количество СС (абс.)	%
Вальпроевая кислота	Вальпарин	10	22,2
	Конвулекс	10	22,2
	Энкорат хроно	3	6,7
	Энкорат	2	4,4
Ламотриджин	Сейзар	4	8,9
	Конвульсан	1	2,2
	Ламолеп	1	2,2
Топирамат	Топиромакс	1	2,2
	Топирамат	1	2,2
Цефтриаксон	Цефтриаксон	2	4,4
Сальметерол+Флутиказон	Тевакомб	2	4,4
Карбамазепин	Карбалепсин Ретард	2	4,4
Циклоспорин	Панимун Биорал	2	4,4
Будесонид	Буденит Стери Неб	1	2,2
Ванкомицин	Ванкорус	1	2,2
Метотрексат	Веро-Метотрексат	1	2,2
Меропенем	Меропенем Джодас	1	2,2

Таблица 4

Клиническая картина нежелательных реакций

Системно-органные классы нежелательных реакций	Количество НР	% от всех НР	% от числа СС
Основные нарушения организма в целом (неэффективность)	33	57,9	73,3
Нарушения желудочно–кишечного тракта	10	17,5	22,2
Основные нарушения организма в целом (другое)	5	8,8	11,1
Нарушения функции нервной системы	4	7,0	8,9
Респираторные расстройства и нарушения органов средостения	4	7,0	8,9
Нарушения иммунной системы	1	1,8	2,2
Всего	57	100,0	–

Практически во всех случаях замена препаратов сопровождалась развитием серьезных НР и отмечена у 44 пациентов (97,8%). Критериями серьезности для указанных НР чаще всего были угроза жизни – 23 (51,1%) и необходимость в госпитализации либо ее продления – 18 (40,0%) сообщений.

В табл. 4 представлена клиническая картина НР, вызванных заменой препаратов, по системно-органному классам. Важно отметить, что в одном сообщении могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР, поэтому количество анализируемых извещений (45) и количество описанных НР (57) не совпадает.

Большая часть НР, связанных с заменой препаратов, применяемых у детей, касалась неэффективности препарата – 33 (73,3%) случая, что клинически проявлялось в следующем: учащение развития судорожных припадков при применении препаратов вальпроевой кислоты; прогрессирование суставного синдрома при ювенильном ревматоидном артрите на фоне приема циклоспорина; развитие ДВС-синдрома при сепсисе после применения препарата меропенем, прогрессирование пневмонии и пиелонефрита на фоне применения цефтриаксона. При этом из всех случаев отсутствия эффективности 26 (57,8%) касалось препаратов из группы антиконвульсантов.

Анализ полученных результатов показал, что наряду с отсутствием эффективности лекарственной терапии, вызываемые заменяемой ЛП, нежелательные реакции включали лихорадку – 3 случая (6,7%) и по одному случаю слабость (2,2%) и боли в месте инъекции (2,2%). Поражения желудочно-кишечного тракта проявились тошнотой и рвотой и возникали после замены препаратов вальпроевой

кислоты, карбамазепина, ламотриджина, циклоспорина и метотрексата у 9 пациентов (20%), болью в животе после замены препарата вальпроевой кислоты в 1 случае (2,2%). Нарушения функции нервной системы были представлены головной болью и головокружением у 3 пациентов (6,7%) и сонливостью (2,2%). Респираторные расстройства и поражения органов средостения включали бронхоспазм – 3 случая (6,7%) и один случай одышки (2,2%). Один случай анафилактического шока (2,2% от общего количества НР) был отнесен к поражениям иммунной системы.

В отношении параметра предвиденность/непредвиденность НР проведенный анализ показал, что предвиденные составили 23 (51,1%) НР, а непредвиденные – 1 (2,2%) НР. При этом НР – развитие боли в месте инъекции после применения метотрексата – была отнесена к непредвиденным реакциям по формальным признакам: в инструкции по применению препарата «Веро-метотрексат» информация о данной НР не содержится, но упоминается в инструкции референтного препарата «Методжект».

Ниже представлены некоторые случаи развития осложнений или неэффективности лекарственной терапии, связанные с заменой препаратов, по информации спонтанных сообщений, поступивших за исследуемый период.

Клинический случай 1. Мальчик в возрасте 14 лет с диагнозом абсансная эпилепсия получал Депакин хроно (вальпроевая кислота) в течение года с высокой комплаентностью. На фоне проводимой терапии приступов заболевания не отмечалось. Спустя год в аптеке была произведена синонимичная замена препарата на Вальпарин ХР (вальпроевая кислота)

в аналогичной дозе. На третьи сутки приема воспроизведенного препарата появилось ухудшение клинического состояния, которое проявлялось эпилептическими припадками с кратностью до 4 раз в неделю. Пациент был осмотрен неврологом диагностического центра, и была заподозрена связь между ухудшением состояния и заменой препарата, на что указывало отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта. После возврата к Депакину хроно (вальпроевая кислота) отмечалось снижение частоты развития судорожных приступов до исходного уровня. СД ПСС «ЛП-НР» между применением Вальпарина ХР (вальпроевая кислота) и развитием НР была расценена как «вероятная».

Клинический случай 2. Пациент в возрасте 5 лет с диагнозом субтотальная пневмония слева был госпитализирован и получал цефтриаксон в дозе 65 мг/кг/сут внутривенно и азитромицин в дозе 5 мг/кг. На фоне проводимого лечения высокая лихорадка продолжалась (суммарно длительность фебрильной лихорадки составила 8 дней). По данным УЗИ, отмечалось нарастание жидкости в плевральной полости, появление фокусов разрежения в легочной ткани – абсцедирование. Произведена замена цефтриаксона на Роцефин (цефтриаксон) в той же дозе 65 мг/кг/сут внутривенно. На 2-е сутки терапии Роцефином (цефтриаксон) отмечена нормализация температуры тела, в динамике абсцессы в легком не сформировались, объем содержимого в плевральной полости имел тенденцию к разрешению. В последующем в гемограмме отмечена нормализация показателей бактериального воспаления. СД ПСС «ЛП-НР» между применением цефтриаксона и развитием НР была расценена как «вероятная».

Клинический случай 3. Пациентка 4 лет с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), получала комплексную терапию препаратом Сандимун Неорал (циклоспорин) и метотрексат с удовлетворительной переносимостью препаратов. После замены оригинального препарата на Панимун Биорал (циклоспорин) в течение 2 недель развились тошнота, рвота (до 2–3 раз в сутки), отмечалось полное отсутствие аппетита, стул 4–5 раз в сутки неоформленный. Появилась отечность правого голеностопного сустава, ребенок стал прихрамывать на правую ногу. Учитывая побочные эффекты и от-

сутствие контроля ЮРА, Панимун Биорал (циклоспорин) был отменен, а пациентка вновь переведена на оригинальный препарат Сандимун Неорал (циклоспорин), после чего клинические проявления регрессировали. Учитывая ранний возраст, индивидуальную непереносимость и неэффективность Панимуна Биорала (циклоспорин), врачами было рекомендовано оригинальный препарат не заменять.

Клинический случай 4. У пациента 13 лет с диагнозом бронхиальная астма, получавшего базисную терапию препаратом Серетид (сальметерол+флутиказон) 25/250 мкг по 1 дозе 2 раза в день отмечалось стабильное состояние без приступов удушья. В январе 2012 г. ребенок был переведен на Тевакомб (сальметерол + флутиказон) 25/250 мкг по 1 дозе 2 раза в день. В течение недели после замены на фоне отсутствия провоцирующих факторов количество приступов удушья возросло до 2–3 в неделю. Было принято решение о возврате к исходной терапии, к сожалению, результат возврата неизвестен. СД ПСС «ЛП-НР» между применением Тевакомба (сальметерол+флутиказон) и развитием НР была расценена как «возможная».

Выводы

На основании анализа данных системы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за 2012 год было показано, что 8,8% СС о развитии серьезных НР у детей содержали информацию о проблемах при замене лекарственного препарата в пределах одного МНН, при этом 95,7% таких СС были расценены с высокой СД ПСС. В клинической картине преобладали НР, связанные со снижением или отсутствием эффективности лекарственной терапии при замене ЛП (57,9%). Стоит подчеркнуть, что возврат к приему исходного препарата приводил к улучшению состояния в случае, когда первичный переход осуществлялся с оригинального препарата на воспроизведенный. Также среди НР встречались нарушения со стороны ЖКТ, нарушения функции нервной системы, респираторные расстройства и нарушения органов средостения, часть НР относилась к группе общих расстройств.

Таким образом, замену оригинального препарата на воспроизведенный следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития осложнений медикаментозной терапии в детском возрасте. В педиатрической практике следует уде-

лять повышенное внимание при замене препаратов с одним МНН.

Список литературы

1. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств // Ремедиум. – 2007. – № 8. – С. 6–11.
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней: учеб. для вузов. – 3-е изд. – СПб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.
3. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. – 2010. – №1(7). – С. 6–14.
4. Пастернак Е.Ю., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Трансформация взглядов на тератогенность противосудорожной терапии // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – № 4. – С. 12–17.
5. Романов Б.К., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В., Бондарев В.П., Прокофьев А.Б., Ягудина Р.И. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 2. – С. 3–8.
6. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
7. Kwaku M., Altshuler J., Lu A. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenomics differences between adults and pediatric solid organ transplant recipients // *Pharmaceutics*. – 2010. – № 2. – P. 291–299.
8. 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. – P. 239–245.
9. World Health Organization. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy // WHO-ART guide. – 2014: [http:// www.unc-products.com/DynPage.aspx?id=4918](http://www.unc-products.com/DynPage.aspx?id=4918) (accessed 5 August 2015).