

Г. В. ЗАЙЧЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>), д-р мед. наук, проф.,

М. М. БАБЕНКО² (<https://orcid.org/0009-0003-7123-4664>), канд. фарм. наук,

Є. В. ПШКОВА² (<https://orcid.org/0000-0002-8597-7042>), канд. фарм. наук,

Д. О. КОЗАК¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7007-4687>),

Т. І. БАШКАТОВА² (<https://orcid.org/0009-0000-8238-8851>)

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ДУ «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

ФАРМАКОНАГЛЯД У ПЕДІАТРІЇ: ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ У РАЗІ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ДІТЕЙ ЗА ПЕРІОД 2018–2022 РР.

Ключові слова: фармаконагляд, педіатрія, побічні реакції, антибактеріальні лікарські засоби, фармакотерапія, безпека ліків

АНОТАЦІЯ

За даними ВООЗ, антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування найчастіше призводять до виникнення побічних реакцій лікарських препаратів, а саме спричинюють близько 23% усіх побічних явищ, які було зареєстровано в світі. Діти більш схильні до ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів, оскільки значна кількість лікарських препаратів, які призначають цій популяції, виходять на ринок з обмеженим досвідом клінічних випробувань їхньої ефективності та безпеки.

Метою роботи було визначити основні тенденції розвитку побічних реакцій на антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування у дітей за період 2018–2022 рр.

Об'єктом дослідження були карти-повідомлення про побічні реакції лікарських засобів. У ході виконання дослідження було застосовано метод спонтанних повідомлень та методи статистичного оброблення даних.

Загальний аналіз виявлених побічних реакцій дає змогу ідентифікувати тенденції, що були характерними для кожного року спостереження. Зокрема встановлено, що найчастішими проявами побічних реакцій на антибактеріальні препарати є висипання на шкірі (39–51%), диспепсичні розлади (13–26%), гіперемія в місці введення (7–17%), висипка по типу кропив'янки (8–9%), головний біль і лихоманка (3–4%). Усі ці прояви побічних реакцій належать до категорії В (незалежні від дози), зумовлені імунологічними особливостями дитини у відповідь на введення лікарського засобу (активні та допоміжні речовини). Побічні реакції, що спостерігали в цей період, за ступенем тяжкості розподілялися таким чином: летальні випадки (2 повідомлення у 2018 р.), тяжкі (анафілактичний шок від 4 випадків у 2018 р. до 13 випадків у 2019 р.), середньої тяжкості (кропив'янка, набряк Квінке – в середньому від 4 до 13 випадків на рік).

За результатами наукового дослідження було проаналізовано 3 053 карти-повідомлення про випадки побічних реакцій антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування. Встановлено, що в Україні у дітей після застосування антибактеріальних засобів системної дії найчастіше виникають такі побічні реакції як висипання на шкірі, втричі рідше – побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (диспепсичні розлади), тоді як в інших країнах (Бразилія, США) навпаки – останні трапляються частіше.

G. V. ZAYCHENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),
M. M. BABENKO ² (<https://orcid.org/0009-0003-7123-4664>),
Ye. V. ISHKOVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-8597-7042>),
D. O. KOZAK ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7007-4687>),
T. I. BASHKATOVA ² (<https://orcid.org/0009-0000-8238-8851>)

¹ *Bogomolets National medical university, Kyiv*

² *The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

PHARMACOVIGILANCE IN PEDIATRICS: ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE USE OF ANTIBACTERIAL MEDICINES FOR SYSTEMIC USE AMONG CHILDREN FOR THE PERIOD OF 2018-2022

Key words: pharmacovigilance, pediatrics, adverse drug reactions, antibacterial medicinal agents, pharmacotherapy, drugs safety

ABSTRACT

According to the WHO, antibacterial drugs for systemic use most often lead to adverse drug reactions, namely contribute to approximately 23% of all adverse events reported in the world. Children are more at risk of adverse drug reactions because a significant number of drugs prescribed in this population enter the market with limited experience in clinical trials of their efficiency and safety.

The aim of the work was to determine the main trends in the development of adverse reactions to antibacterial medicines for systemic use among children for the period 2018–2022.

The object of the study was notification cards on adverse reactions of medicines. In the course of the study, the following methods were applied: spontaneous messages and methods of statistical data processing.

A general analysis of the identified adverse reactions allows us to identify the following trends that were characteristic of each year of follow-up. In particular, it was found that the most common manifestations of adverse reactions to antibacterial drugs are skin rashes (39–51%), dyspeptic disorders (13–26%), hyperemia at the injection site (7–17%), urticaria-type rash (8–9%), headache and fever (3–4%). All these manifestations of adverse reactions belong to category B (dose-independent), due to the immunological characteristics of the child in response to the administration of the drug (active and excipients). Among the adverse reactions observed during this period, the following were distributed in terms of severity: fatal cases (2 reports in 2018); severe (anaphylactic shock from 4 cases in 2018 to 13 cases in 2019); moderate severity (urticaria, angioedema, an average of 4 to 13 cases per year).

According to the results of our scientific study, 3 053 report cards on cases of adverse reactions of antibacterial medicines for systemic use were analyzed. It has been found that in Ukraine, after the use of systemic antibacterial medicines, adverse reactions such as skin rashes and gastrointestinal adverse reactions (dyspeptic disorders) are three times less common in children, while in other countries (Brazil, USA), on the contrary, the latter are more common.

Вступ

За даними ВООЗ, антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування найчастіше призводять до виникнення побічних реакцій лікарських засобів (ПР ЛЗ), а саме спричинюють близько 23% усіх побічних явищ, які було зареєстровано в світі. Діти більш схильні до ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів, оскільки значна кількість лікарських препаратів, які призначають цій популяції, виходять на ринок з обмеженим досвідом клінічних випробувань їхньої ефективності та безпеки [1].

Неналежне призначення антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування у дітей, на жаль, є широко розповсюдженою проблемою і сьогодні

вважається однією з основних проблем громадського здоров'я в усьому світі [1]. Саме від безпечності застосованих у педіатричній фармакотерапії лікарських засобів залежить успіх лікування дітей [2]. Побічні реакції в педіатричній популяції можуть носити більш серйозний характер, ніж у дорослих, внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей, незрілості органів і систем дитячого організму та швидких змін у розвитку дітей, особливостей метаболізму, недосконалості ферментних систем, механізмів біотрансформації і виведення ліків та схильності до швидкої кумуляції хіміотерапевтичних препаратів [2].

Тому раціональне використання антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування у довгостроковій перспективі потребує постійного дослідження та моніторингу побічних реакцій, які можуть виникати у разі їх застосування.

Метою роботи було визначити кількість, частоту та клінічні прояви й типи побічних реакцій на антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування у дітей за допомогою методу спонтанних повідомлень за період 2018–2022 рр.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були карти-повідомлення (Форма № 137/о) про побічні реакції лікарських засобів, які були отримані Державним експертним центром МОЗ України. Карти-повідомлення надходили в електронному вигляді до національної бази даних побічних реакцій – Автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ). Було проаналізовано карти-повідомлення зокрема на групу J01 Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування серед дитячої популяції. В ході виконання дослідження було застосовано методи системного аналізу, спонтанних повідомлень та методи статистичного оброблення даних [3]. Було визначено загальні тенденції розвитку проявів побічних реакцій у вигляді лінійних трендів з обчисленням величини достовірності апроксимації [4].

Результати дослідження та обговорення

Нами було проведено системний аналіз спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій лікарських засобів, отриманих через АІСФ. Загальна кількість проаналізованих карт-повідомлень – 3 053 на антибактеріальні засоби для системного застосування J01, що становить 23% від загальної кількості отриманих карт-повідомлення у дітей віком до 18 років.

Загальний аналіз виявлених побічних реакцій дає змогу ідентифікувати тенденції, що були характерними для кожного року спостереження. Зокрема встановлено, що найчастішими проявами побічних реакцій при застосуванні антибактеріальних препаратів є порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини – висипання на шкірі (39–51%), порушення з боку шлунково-кишкового тракту – диспепсичні розлади (13–26%), гіперемія в місці введення (7–17%), порушення з боку імунної системи у вигляді висипки по типу кропив'янки (8–9%) та загальні порушення у вигляді головного болю і лихоманки (3–4%). Всі ці прояви побічних реакцій належать до категорії В (незалежні від дози), зумовлені іму-

нологічними особливостями організму дитини на введення лікарських засобів (активні та допоміжні речовини).

Всі побічні реакції, що зареєстровано у цей період, за ступенем тяжкості розподілялися таким чином: летальні випадки (2 повідомлення у 2018 р.), тяжкі (анафілактичний шок від 4 випадків у 2018 р. до 13 випадків у 2019 р.), середньої тяжкості (висипка по типу кропив'янки, набряк Квінке – в середньому від 4 до 13 випадків на рік).

Тенденція виявлення висипання на шкірі на J01 антибактеріальні лікарські засоби у дітей за період 2018–2022 рр. є переважно достовірною, оскільки величина достовірності апроксимації ($R^2 = 0,7371$) вказаного тренду є припустимою величиною, тому що знаходиться в проміжку від 0,5 до 0,8.

Аналізуючи побічні реакції антибактеріальних лікарських засобів у період 2018–2022 рр., було визначено прояви побічних реакцій за наступним ранжуванням.

Перше місце посідали симптоми у вигляді висипання на шкірі: у 2018 р. – 333 випадки ПР, що становить 46,2%; у 2019 р. – 393 випадки, що становить 50,6%; у 2020 р. – 200 випадків, що становить 39,1%; у 2021 р. – 167 випадків, що становить 43%; у 2022 р. – 135 випадків, що становить 41,2%. Величина достовірності апроксимації виявленої тенденції становить 0,737.а

Друге місце посідали порушення з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді диспепсичних проявів: у 2020 р. – 129 випадків, що становить 25,2%; у 2021 р. – 61 випадок, що становить 15,7%; у 2022 р. – 86 випадків, що становить 26,2%. Величина достовірності апроксимації виявленої тенденції становить 0,5954. А у 2018 та 2019 рр. на другому місці превалюють прояви місцевої гіперемії – 121 випадок, що становить 16,8% та 119 випадків, що становить 15,3%.

Третє місце у 2020 та 2021 рр. посідають клінічні прояви у місці ін'єкційного введення антибактеріальних препаратів у вигляді гіперемії – 57 випадків, що становить 11,1%, та 43 випадки, що становить 11,1%. Величина достовірності апроксимації виявленої тенденції становить 0,8997. Разом із тим у 2018 та 2019 рр. на третьому місці превалюють симптоми диспепсії – 120 повідомлень, що становить 16,6%, та 104 випадки, що становить 13,4%. Прояви висипки по типу кропив'янки у 2022 р. посідають третє місце – 26 випадків, що становить 7,9%.

Четверте місце у 2018 та 2019 рр. посідають симптоми кропив'янки – 67 випадків, що становить 9,3%, та 69 випадків, що становить 8,9%; у 2020, 2021 рр. – 40 випадків, що становить 7,8%, 33 випадки, що становить 8,5% відповідно. Величина достовірності апроксимації виявленої тенденції становить 0,5495. Прояви побічних реакцій у місці введення у вигляді гіперемії превалюють у 2022 р. – 23 повідомлення, що становить 7%.

П'яте місце у 2018, 2019 та 2022 рр. займають симптоми загальних порушень у вигляді головного болю та лихоманки – 29 випадків, що становить 4%, 28 випадків, що становить 3,6%, 17 випадків, що становить 4,4%. Величина достовірності апроксимації виявленої тенденції становить 0,8449. У 2020 та 2022 рр. превалюють симптоми болю в нижніх кінцівках та суглобах – 21 ви-

падок, що становить 4,1%, та 18 випадків, що становить 5,5% відповідно, як свідчать дані таблиці.

Т а б л и ц я

Частота проявів побічних реакцій у дітей у разі використання антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування J01 за період 2018–2022 років

Побічні реакції	Роки спостереження									
	2018		2019		2020		2021		2022	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Висипання на шкірі	333	46,2	393	50,6	200	39,1	167	43	135	41,2
Диспепсичні розлади	120	16,6	104	13,4	129	25,2	61	15,7	86	26,2
Гіперемія в місці введення препарату	121	16,8	119	15,3	57	11,1	43	11,1	23	7
Кропив'янка	67	9,3	69	8,9	40	7,8	33	8,5	26	7,9
Головний біль, лихоманка	29	4	28	3,6	18	3,5	17	4,4	9	2,7
Набряк	26	3,6	18	2,3	13	2,5	–	–	–	–
Анафілактичний шок	4	0,6	12	1,5	4	0,8	8	2,1	3	0,9
Набряк Квінке	9	1,2	8	1	5	1,0	13	3,4	4	1,2
Зміни формули крові	–	–	8	1	5	1,0	9	2,3	7	2,1
Інше	7	1	8	1	9	1,8	7	1,8	6	1,8
Печінкові порушення (зміни функціональних показників)	–	–	7	0,9	11	2,1	13	3,4	10	3
Біль у нижніх кінцівках та суглобах	6	0,8	6	0,8	21	4,1	10	2,6	18	5,5
Безсоння, неврологічні розлади	–	–	–	–	–	–	5	1,3	1	0,3
Всього	721		777		512		388		328	

У зв'язку з тим, що частота виявлення побічних реакцій у дітей, зокрема на антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування, не є широко дослідженою в світі та в Україні, нами було здійснено порівняння одержаних результатів із даними досліджень, виконаних в інших країнах. Наприклад, під час дослідження, проведеного в штаті Сержипі (Бразилія), за півроку в 2019 р. було встановлено, що єдиними класами уражених систем органів були шлунково-кишковий тракт та шкіра. Результати вищезгаданої роботи схожі на більшість досліджень, що описують побічні реакції лікарських засобів у госпіталізованих пацієнтів, включаючи дітей. Проспективне дослідження побічних реакцій лікарських засобів у дітей свідчить, що антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування є найбільш поширеними препаратами, пов'язаними

із побічними реакціями. Шлунково-кишкові (диспепсичні) розлади виникають в 48,6% випадків після застосування антибіотиків та розвиваються через зміни мікробіоти кишечника, цілісності слизової оболонки, порушення мінерального та вітамінного обміну [5].

За даними дослідження Anne M. Butler, Derek S. Brown, Michael J. Durkin та співавт., яке тривало у 2016–2018 рр. та було оброблено у 2021 р., близько 29% призначень антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування дітям, які лікувалися амбулаторно у США, були не раціональними. Для дітей, у яких було виявлено бактеріальні інфекції, неналежні призначення антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування зазвичай були пов'язані з більш високим ризиком виникнення побічних реакцій, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, а саме діареї, нудоти, блювоти, болю в животі, й із меншим ризиком виникнення висипки на шкірі або висипу по типу кропив'янки [6].

Результати проведеного нами аналізу свідчать про доцільність посилення заходів, пов'язаних з адмініструванням антимікробних засобів для зменшення ризиків побічних реакцій, зокрема у дітей.

Саме тепер в Україні відбувається надзвичайно важливий процес – впровадження адміністрування антимікробних препаратів. Це комплекс заходів, що сприяє відповідальному використанню протимікробних засобів, зокрема антибіотиків і синтетичних антибактеріальних препаратів. Суть його полягає у тому, щоб у закладах охорони здоров'я здійснювати контроль за призначенням антибіотиків через створення відповідних структур – відділів інфекційного контролю. Одна з ключових вимог для функціонування такого відділу – це наявність у штаті клінічного фармацевта. Завданнями впровадження заходів з адміністрування антимікробних препаратів є: профілактика розповсюдження антимікробної резистентності, підвищення ефективності та безпеки антимікробної терапії, зниження витрат у закладах охорони здоров'я на антимікробні засоби, зменшення терміну перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні тощо. Поєднання зусиль із фармаконагляду та адміністрування антимікробних засобів, до яких дотичні клінічні фармацевти, особливо в педіатричних закладах охорони здоров'я, може стати важливим кроком до зниження частоти побічних реакцій у дітей при застосування антибактеріальних засобів.

Висновки

1. Було проаналізовано 3 053 карти-повідомлення про випадки побічних реакцій у дітей після застосування антибактеріальних лікарських засобів системної дії, які надійшли до ДЕЦ МОЗ України за період 2018–2023 рр. Виявлено поодинокі випадки побічних реакцій із летальним наслідком (лише 2 випадки у 2018 р., що становить 0,06% від загальної кількості повідомлень), тяжкі прояви побічних реакцій, таких як анафілактичний шок (0,6–2,1%) та набряк Квінке (1,2–3,4%), та у більшості випадків спостерігали нетяжкі побічні реакції.

2. Встановлено, що найчастішими є побічні реакції у вигляді висипань на шкірі, диспепсичних розладів, гіперемії на місці введення препарату, кропив'янки, головного білю і лихоманки.

3. Під час порівняння одержаних даних дослідження з іншими доступними даними країн Бразилії та США щодо побічних реакцій у дітей після застосування антибактеріальних засобів системної дії встановлено, що в Україні найчастіше виникають висипання на шкірі і втричі рідше – побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (диспепсичні розлади), тоді як у порівнюваних країнах останні трапляються частіше.

4. Результати проведеного аналізу частоти побічних реакцій на лікарські засоби, які належать до групи J01 Антибактеріальні засоби системної дії обґрунтовують доцільність посилення заходів, пов'язаних із фармаконаглядом і адмініструванням антибактеріальних засобів для зменшення ризиків побічних реакцій, зокрема у дітей.

Список використаної літератури

1. *Sakhare G. R., Yelwande P., Suryawanshi S. et al.* Pharmacovigilance study on the increased use of antibiotics in pediatric treatment // *Indian J. Pharmacy & Drug Studies.* – 2023. – V. 1, N 2. – P. 51–55. – URL: <https://mansapublishers.com/index.php/ijpds/article/view/3504>
2. *Волосовець О. П.* Важливість питання попередження небажаних реакцій на ліки у дітей / *Мат. науково-практ. конф. із міжнар. участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 року «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди»* (Київ, 16 вересня 2022 р.). – Київ, 2022. – С. 56–59. – URL: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/4411/1/Kintsevyi%20Zbirnyk%20tez%202022%20_%20100%20odnyts_.pdf
3. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору* / Под ред. А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова – К.: Морин, 2007. – 240 с.
4. *Венгрович Д. Б., Белінський І. В., Денисюк І. І. та ін.* Дослідження автоматичної апроксимації при залученні лінії тренду програмою Excel пакету MS Office / *Мат. V Міжнар. науково-технічної конф. «Комп'ютерне моделювання та оптимізація складних систем»* (Дніпро, 6–8 листопада 2019 р.). – Дніпро, 2019. – С. 196–197. – URL: <http://orgconf.com/infolist/kmoss2019.pdf#page=196>
5. *Ramos S. F., Araujo-Neto F. D. C., Aires-Moreno G. T. et al.* Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study // *Int. J. Clin. Pharmacy.* – 2021. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01249-8>
6. *Butler A. M., Brown D. S., Durkin M. J. et al.* Association of Inappropriate Outpatient Pediatric Antibiotic Prescriptions With Adverse Drug Events and Health Care Expenditures // *JAMA Network Open.* – 2022. – V. 5, N 5. – P. e2214153. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14153>

References

1. *Sakhare G. R., Yelwande P., Suryawanshi S. et al.* Pharmacovigilance study on the increased use of antibiotics in pediatric treatment // *Indian J. Pharmacy & Drug Studies.* – 2023. – V. 1, N 2. – P. 51–55. – URL: <https://mansapublishers.com/index.php/ijpds/article/view/3504>
2. *Volosovets O. P.* Vazhlyvist pytannia poperedzhennia nebazhanykh reaktsii na liky u ditei / *Мат. науково-практ. конф. із міжнар. участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 року «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди»* (Київ, 16 вересня 2022 р.). – Київ, 2022. – С. 56–59. – URL: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/4411/1/Kintsevyi%20Zbirnyk%20tez%202022%20_%20100%20odnyts_.pdf
3. *Безопасность liekarstv. Rukovodstvo po farmakonadzoru* / Pod red. A. P. Viktorova, V. I. Malceva, Yu. B. Belousova – К.: Moryon, 2007. – 240 с.

4. *Venhrovykh D. B., Bielinskyi I. V., Denysiuk I. I. et al.* Doslidzhennia avtomatychnoi aproksymatsii pry zaluchenni linii trendu prohramoiu Excel paketu MS Office / Mat. V Mizhnar. naukovu-tekhnichnoi konf. «Kompiuterne modeliuвання ta optymizatsiia skladnykh system» (Dnipro, 6–8 lystopada 2019 r.). – Dnipro, 2019. – S. 196–197. – URL: <http://orgconf.com/infolist/kmoss2019.pdf#page=196>

5. *Ramos S. F., Araujo-Neto F. D. C., Aires-Moreno G. T. et al.* Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study // *Int. J. Clin. Pharmacy*. – 2021. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01249-8>

6. *Butler A. M., Brown D. S., Durkin M. J. et al.* Association of Inappropriate Outpatient Pediatric Antibiotic Prescriptions With Adverse Drug Events and Health Care Expenditures // *JAMA Network Open*. – 2022. – V. 5, N 5. – P. e2214153. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14153>

Надійшла до редакції 4 квітня 2024 р.

Прийнято до друку 1 травня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: anna.zajchenko@gmail.com

(Зайченко Г. В.)