

А.С. Колбин^{1,2}, Н.П. Шабалов², В.А. Любименко³

¹ Лаборатория клинической фармакологии медицинского лечебно-профилактического учебно-научного центра Санкт-Петербургского государственного университета

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Частота использования нелицензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ВО ВСЕМ МИРЕ ВНИМАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ ОБРАЩЕНО НА ПРОБЛЕМУ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ИЗВЕСТНО, ЧТО 90% ЛЕКАРСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В НЕОНАТОЛОГИИ, ПРИМЕНЯЮТСЯ КАК НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ, ИЛИ С НАРУШЕНИЕМ ИНСТРУКЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. АВТОРЫ НА ПРИМЕРЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ИЗ 449 НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫЯВИЛИ ЧАСТОТУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ. АНАЛИЗ ОХВАТИЛ 9-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД РАБОТЫ САМОГО КРУПНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕВЕРО-ЗАПАДА. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО НАИБОЛЕЕ ЧАСТО НАЗНАЧАЕМЫМИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫМИ СРЕДСТВАМИ БЫЛИ АМИНОГЛИКОЗИДЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ. В 21% СЛУЧАЕВ ПРИМЕНЯЕМЫЕ ЛЕКАРСТВА ОТНОСИЛИСЬ К НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫМ В НЕОНАТОЛОГИИ, В 8% СЛУЧАЕВ ИХ ИСПОЛЬЗОВАЛИ С НАРУШЕНИЕМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ОТМЕЧЕНА ОБЩАЯ ТЕНДЕНЦИЯ К ЗНАЧИМОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕРАЗРЕШЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПЕРИОД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ, НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВА.

35



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

доктор медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8901-320-26-97
Статья поступила 05.04.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

В последнее время в зарубежной и отечественной медицинской литературе, посвященной вопросам использования лекарственных средств (ЛС) в педиатрии, появились исследования крайне важной проблемы — применению так называемых нелицензированных лекарств. Термин нелицензированные ЛС можно расшифровать как ЛС, не прошедшие никаких лицензионных процедур (правил, законов, государственных инстанций) на использование, в том числе на безопасность, фармакокинетические показатели и клиническую эффективность.

Особенно развита практика применения нелицензированных ЛС в группе педиатрических пациентов с различными проявлениями иммуносупрессии: у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (НОНМТ); у детей с первичным иммунодефицитом, с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями; со СПИДом; с обширной термической травмой. К наиболее часто применяемым ЛС у детей с иммуносупрессией относятся противомикробные препараты. Действительно, незрелость, дефект или угнетение факторов защиты от инфекций и высокая частота инвазивных процедур приводит к тому, что данные пациенты попадают в группу риска по развитию инфекционных осложнений [1]. По данным ряда многоцентровых исследований, частота генерализованных (бактериальных, грибковых и, реже, вирусных) инфекций у НОНМТ в структуре сепсиса достигает 20%, причем для них характерна крайне высокая атрибутивная летальность [2, 3].

A.S. Kolbin^{1,2}, N.P. Shabalov², V.A. Liubimenko³

¹ Laboratory of Clinical Pharmacology, Medical Therapeutic Study and Scientific Center, Saint Petersburg State University

² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

³ 1st Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: Data of the pharmaco-epidemiological research

IN RECENT YEARS CLINICAL PHARMACOLOGISTS WORKING IN THE FIELD OF PEDIATRICS ALL ACROSS THE WORLD SCRUTINIZE THE APPLICATION ISSUES OF UNLICENSED MEDICATIONS AMONG CHILDREN. BASED ON THE EXAMPLE OF A GROUP OF PATIENTS CONSISTING OF 449 PREMATURE INFANTS AND WITH THE AID OF THE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH, THE AUTHORS SHOWED THE USAGE RATE OF UNLICENSED ANTI-INFECTION MEDICATIONS IN NEONATOLOGY. THE ANALYSIS EMBRACED THE 9-YEAR LONG PERIOD OF WORK OF THE LARGEST NEONATAL CENTER IN NORTH-WEST. AS A RESULT THEY UNCOVERED THAT THE ANTI-INFECTION MEDICATIONS WHICH WERE PRESCRIBED MOST OFTEN WERE AMINOGLYCOSIDE AND CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS. THE APPLIED MEDICATIONS WERE REFERRED TO THE UNLICENSED IN NEONATOLOGY IN 21% OF CASES, AND IN 8% OF CASES THEY WERE USED OFF-LABEL. FURTHERMORE, IT WAS NOTED THAT THERE WAS A GENERAL TREND TOWARDS THE CONSIDERABLE INCREASE OF APPLICATION OF THE BANNED MEDICATIONS FOR THE ANALYZED PERIOD.

KEY WORDS: VERY LOW BIRTH INFANTS, UNLICENSED DRUGS.

Авторы на примере группы НОНМТ провели фармако-эпидемиологическое (ФЭ) исследование, цель которого заключалась в выявлении частоты использования нелецензированных ЛС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга. По дизайну ФЭ исследование было неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическим контролируемым; по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [4]. Были выделены две группы пациентов: исследования (250 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с апреля 2004 по апрель 2007 г.) и контроля (249 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с 1999 по 2002 г.). Критерии включения в исследование: масса тела при рождении менее 1500 г вне зависимости от пола, срок гестации менее 32 нед. Используемые противомикробные ЛС разделяли на следующие категории: «unlicensed» («нелицензированные в неонатологии»); «off-label» («разрешенные в неонатологии, но использованные с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров»); «on-label» («разрешенные в неонатологии») [5]. Источниками выделения ЛС в вышеперечисленные категории служили данные американской академии педиатрии и регистра лекарственных средств России [6–8]. Также использовали базы данных Physician's Desk Reference

(www.pdrel.thomsonhc.com/pdrel/librarian/action/command) и Food and Drug Administration (www.fda.gov).

Применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (ОШ, odds ratio — OR) — отношение шансов событий в одной группе к другой, расчет производили с помощью метода четырех квадратов; доверительный интервал (ДИ) — диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означает, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежат в пределах рассчитанного интервала; медиана (Me) — центральное значение признака в выборке [9–11]. Для статистической обработки данных применяли пакет программы MS Excel. При расчете некоторых параметров использовали калькуляторы, представленные по адресу www.hutchon.net.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические параметры, постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах представлены в табл. 1 и 2. Как видно из табл. 1 и 2, статистически значимая разница в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами исследования и контроля отсутствовала.

НОНМТ обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Ме гестационного возраста составила от 28 до 29 нед, массы тела — от 1200 до 1330 г. Соотношение мальчиков и девочек значимо не различалось. По большинству постнатальных

Таблица 1. Демографические параметры и постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Параметры/факторы	Группа контроля (n = 249)	Группа исследования (n = 250)	p
Демографические параметры			
Масса тела при рождении, г (Me)	600–1500 (1330)	740–1500 (1250)	0,80
Гестационный возраст, нед (Me)	24–32 (29)	26–32 (29)	0,99
Оценка по шкале Апгар			
1-я минута	4 ± 3	5 ± 2	0,69
5-я минута	6 ± 2	6 ± 1	0,99
Возраст при поступлении в отделение, сут (Me)	1–2 (1)	1–2 (1)	0,99
Мужской пол, n (%)	136 (54)	110 (44)	0,11
Паритет (Me)	1–10 (2)	1–7 (2)	0,99
Порядковый номер родов (Me)	1–4 (1)	1–6 (1)	0,99
Угроза прерывания беременности, %	32	27	0,36
Кесарево сечение и наркоз, %	29	29	0,86
Факторы риска			
Продолжительность пребывания в отделении, сут (Me)	10–99 (45)	13–18 (53)	0,087
Продолжительность катетеризации*, сут (Me)	14–146 (42)	18–76 (34)	0,081
Продолжительность парентерального питания, сут (Me)	7–41 (22)	6–52 (18)	0,40
Продолжительность эндотрахеальной интубации, сут (Me)	1–70 (8)	1–30 (5)	0,29
Использование глюкокортикоидов, %	55	54	0,87

Примечание:

* С использованием центрального венозного катетера.

Таблица 2. Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Нозологические формы	Основной клинический диагноз			Сопутствующий клинический диагноз		
	группы		p	группы		p
	контроля	исследования		контроля	исследования	
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС, n (%)	84 (34)	88 (35)	0,85	29 (11)	23 (9)	0,51
Синдром дыхательных расстройств I типа, n (%)	77 (30)	90 (36)	0,28	62 (25)	60 (24)	0,86
Глубокая незрелость, n (%)	49 (20)	65 (26)	0,23	121 (49)	135 (54)	0,33
Тяжелая сочетанная гипоксия, n (%)	20 (8)	0	–	0	0	–
Внутрижелудочковое кровоизлияние II–IV степени, n (%)	12 (5)	7 (3)	0,34	37 (15)	30 (12)	0,54
Внутриутробная инфекция, n (%)	7 (3)	0	–	0	2 (1)	–
Всего, n (%)	249 (100)	250 (100)	–	249 (100)	250 (100)	–

факторов риска статистически значимые различия между группами также отсутствовали. Все НОНМТ получали парентеральное питание с одинаковой длительностью (через центральный венозный катетер). Не было статистически значимых различий в продолжительности эндотрахеальной интубации. Основные клинические диагнозы у обследованных НОНМТ включали тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (34–35%) и синдром дыхательных расстройств I типа (30–38%). Во всех группах обследованных НОНМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (48–55%).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, все НОНМТ получали антибактериальные средства. Статистически значимые различия в частоте назначения ами-

ногликозидов и цефалоспоринов между группами отсутствовали, то же самое относится и к нитроимидазолам. В группе контроля, по сравнению с исследуемой группой, чаще назначали аминопенициллины ($p < 0,05$), реже — гликопептиды ($p < 0,05$), карбапенемы ($p < 0,05$) и фторхинолоны ($p < 0,05$). В период 1999–2002 гг. НОНМТ чаще получали противовирусные ЛС ($p < 0,05$), реже — противогрибковые препараты ($p < 0,05$).

Из антибактериальных ЛС у НОНМТ чаще всего использовали аминогликозиды ($p < 0,05$). Как видно из представленных в табл. 4 данных, за период 2004–2007 гг. не произошло увеличения общей частоты использования аминогликозидов. Тем не менее, произошли изменения внутри группы. Так, с 2004 г. чаще стали использовали нетилимцин ($p < 0,05$), относящийся к категории

Таблица 3. Противoinфекционные лекарственные средства у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Лекарственные средства	Группа контроля (n = 249)	Группа исследования (n = 250)	p	ОШ (95% ДИ)
Антибактериальные средства, %	100	100	–	–
Аминогликозиды, %	93	96	0,71	0,55 (0,16–1,95)
Продолжительность применения, сут (Me)	2–42 (10)	3–30 (7)	–	–
Цефалоспорины, %	88	92	0,27	0,64 (0,25–1,63)
Продолжительность применения, сут (Me)	3–34 (10)	4–25 (8)	–	–
Пенициллины, %	85	75	0,015	1,89 (0,92–3,85)
Продолжительность применения, сут (Me)	2–15 (9)	3–14 (5)	–	–
Нитроимидазолы, %	31	36	0,63	0,79 (0,44–1,44)
Продолжительность применения, сут (Me)	3–29 (10)	3–32 (8)	–	–
Гликопептиды, %	25	55	< 0,001	0,27 (0,15–0,49)
Продолжительность применения, сут (Me)	4–21 (14)	10–23 (12)	–	–
Карбапенемы, %	10	52	< 0,001	0,10 (0,05–0,22)
Продолжительность применения, сут (Me)	5–34 (11)	6–23 (11)	–	–
Фторхинолоны, %	8	26	< 0,001	0,24 (0,11–0,58)
Продолжительность применения, сут (Me)	4–32 (11)	7–15 (10)	–	–
Противовирусные средства, %	25	5	< 0,001	6,33 (2,31–17,33)
Продолжительность применения, сут (Me)	15	18	–	–
Противогрибковые средства, %	25	100	< 0,001	–
Продолжительность применения, сут (Me)	16	30	–	–

Таблица 4. Применение аминогликозидов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Название	Группа контроля (n = 231), %	Группа исследования (n = 240), %	p	ОШ (95% ДИ)
Гентамицин	22	27	0,33	0,76 (0,39–1,46)
Амикацин	6	6	1,0	1,0 (0,31–3,21)
Нетилмицин	0	26	< 0,001	–
Гентамицин/амикацин	49	6	< 0,001	15,05 (6,04–37,53)
Гентамицин/нетилмицин	11	6	0,064	1,94 (0,69–5,46)
Гентамицин/амикацин/нетилмицин	8	5	0,31	1,65 (1,52–5,24)
Амикацин/нетилмицин	4	24	< 0,001	0,13 (0,04–0,39)
Всего, %	100	100		

«unlicensed» у НОНМТ. В группе исследования реже проводили смену гентамицина на амикацин ($p < 0,05$), чаще — амикацина на нетилмицин ($p < 0,05$). Гентамицин и амикацин относятся к группе «on-label» ЛС. Ме длительности использования данных антибиотиков у НОНМТ составила 7–10 дней.

За аминогликозидами по частоте назначения следуют цефалоспорины — их получали 88 и 92% пациентов соответственно (табл. 3). Как видно из представленных в табл. 5 данных, также как и при применении аминогликозидов, в группе исследования не произошло увеличение общей частоты использования цефалоспоринов, но были изменения внутри группы. С 2004 г. перестали применять цефазолин, на фоне увеличения частоты использования цефтазидима ($p < 0,05$). В группе исследования чаще происходила смена цефотаксима на цефтазидим ($p < 0,05$). Все используемые у НОНМТ средства относят к категории «on-label». Ме длительности использования цефалоспоринов в группах исследования и контроля составляла 8 и 10 дней соответственно.

Далее по частоте применения следуют пенициллиновые антибиотики. Их чаще использовали до 2002 г. (табл. 3). В подавляющем числе случаев использовали ампициллин. Ме длительности лечения составила 5–9 дней. Согласно используемой нами классификации ампициллин относится к группе «on-label».

Гликопептиды чаще использовали в группе исследования, по сравнению с группой контроля (табл. 3). Препаратом выбора был ванкомицин, который относится к кате-

гории «on-label». Ме длительности его применения составила 12–14 дней.

За анализированные периоды не изменилась частота использования нитроимидазолов (табл. 3), при этом в 100% это был метронидазол, относящийся к группе «on-label».

К 2007 г. практически в 5 раз увеличилась частота использования карбапенемов ($p < 0,05$). В группе контроля у всех НОНМТ использовали имипенем + циластатин, а в группе исследования на имипенем приходилось только 78%. К 2004 г. почти каждый пятый НОНМТ получал меропенем. Данные изменения представляются весьма важными с учетом того, что имипенем относят к категории «on-label», а меропенем — «unlicensed» (до 3 мес жизни).

Частота назначения фторхинолонов к 2004 г. увеличилась в 3 раза (табл. 3). Как в группе контроля, так и в группе исследования в 100% случаев использовали ципрофлоксацин. Все фторхинолоны относятся к категории «unlicensed».

К 2004 г. стали реже использовать системные противовирусные средства — ацикловир и ганцикловир (категория «on-label»). Длительность их использования не изменилась: Ме — 15–18 дней.

В группе исследования отмечено увеличение частоты назначения системных противогрибковых средств ($p < 0,05$). Это связано с тем, что с 2004 г. в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 каждый НОНМТ получал профилактику инвазивного кандидоза флукона-

Таблица 5. Применение цефалоспоринов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Название	Группа контроля (n=219), %	Группа исследования (n=230), %	p	ОШ (95% ДИ)
Цефтриаксон	41	32	0,063	1,48 (0,83–2,64)
Цефазолин	28	0	< 0,001	–
Цефтазидим	10	29	< 0,001	0,27 (0,12–0,59)
Цефотаксим	3	8	0,033	0,36 (0,09–1,38)
Цефотаксим/цефтазидим	12	21	0,023	0,51 (0,24–1,11)
Цефотаксим/цефтриаксон	6	10	0,23	0,57 (0,20–1,65)
Всего, %	100	100		

золом внутривенно. В группе контроля противогрибковые ЛС использовали только в качестве лечения. В 95% эпизодов это был флуконазол (категория «on-label»). Амфотерицин В был назначен только 5% пациентов, получавших системные антимикотики. Данный препарат относится к категории «off-label» (клинико-фармакологические исследования у детей с массой тела до 2000 г и возрастом младше 28 сут не проводили, следовательно, точные данные о дозах и кратности введения препарата отсутствуют). Длительность использования противогрибковых ЛС (Ме) в группе исследования составила 30 дней, в группе контроля — 16 дней.

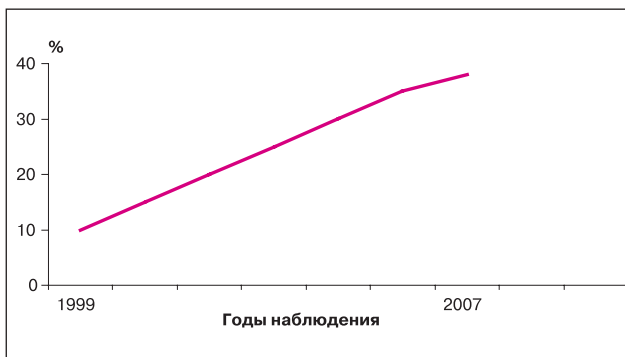
Введение лицензирования ЛС в перинатологии было обусловлено рядом трагедий, которые повлияли на развитие плода (талидомид) и на жизнь новорожденных (хлорамфеникол) [1, 5]. Лицензирование было введено для обеспечения безопасности и эффективности ЛС, применяемых в клинической практике. Тем не менее, по настоящее время, испытания ЛС проводят главным образом на взрослых добровольцах. Использование этих препаратов у новорожденных обычно основывается на модификации ЛС, предназначенных для взрослых, и на экстраполяции дозировок, применяемых при лечении взрослых. Этот подход не принимает во внимание важные различия в клинической фармакологии ЛС у взрослых и детей, тем более — новорожденных, особенно недоношенных [1, 3].

В начале 2000 г. были опубликованы данные ФЭ исследования по анализу информативности данных о ЛС, используемых в педиатрии [12]. Анализу были подвергнуты 53 исследования, содержащих информацию о 33 новых ЛС, зарегистрированных в США в период с июля 1998 по апрель 2002 г. Установлено, что только в 23% исследований была изучена безопасность ЛС у детей; в 43% — эффективность и безопасность; в 34% — фармакокинетика и/или фармакодинамика. Дозы для детей были указаны в аннотациях только для 13% ЛС. Авторы сделали вывод, что для 50–70% ЛС, используемых в США, отсутствует достаточная информация по применению у детей. Подобные исследования в России не проводили, однако, учитывая практически отсутствие современной фарминдустрии, эти данные можно экстраполировать на отечественную медицинскую практику.

Вопрос применения нелецензированных (иначе говоря, неразрешенных) ЛС в педиатрии впервые возник и вызвал озабоченность в конце 1960-х гг. в США. Не так давно внимание клинических фармакологов сфокусировалось на распространении практики применения данной группы ЛС в Европе и России [5, 13–20].

При настоящем исследовании в качестве методики нами был выбран обзор потребления ЛС, который считают одним из видов ФЭ исследований [21]. Обычно данные о потреблении ЛС представляют в виде показателя Defined Daily Dose (DDD). Тем не менее, методология DDD не может быть использована в качестве единицы измерения для оценки потребления ЛС у детей и у пациентов с нарушением органов элиминации, прежде всего печени [22]. Это является одной из основополагающих причин того, что ФЭ исследования в педиатрии, особенно в

Рис. Частота назначения нелецензированных лекарственных средств в настоящем исследовании



неонатологии, крайне редки. В связи с этим многие авторы допускают проведение ФЭ исследований по таким аспектам, как частота применения и длительность курса, что и было использовано в настоящем исследовании [17, 20].

В результате нами было установлено, что наиболее часто назначаемыми противоиnфекционными ЛС у НОНМТ являются аминогликозиды и цефалоспорины (преимущественно III поколения). Обращает на себя внимание высокая частота использования гентамицина и ванкомицина — у 26 и 50% пациентов. К примеру, в Великобритании и Австралии частота использования гентамицина и ванкомицина у НОНМТ составляет 14 и 9% соответственно [15, 19]. При обобщении данных нашего ФЭ исследования установлено, что в 8% случаев назначаемые ЛС относились к категории «off-label», в 21% — к категории «unlicensed». Согласно литературным данным, средняя пропорция «off-label» и «unlicensed» ЛС в Европе и США составляет 11 и 27% соответственно [5, 13–19].

Как видно из представленных на рисунке данных, отмечена общая тенденция к значимому увеличению частоты использования «unlicensed» ЛС к 2007 г. по сравнению с периодом до 2002 г. [20]. Таким образом, в России прослеживается значимая тенденция к росту частоты применения «unlicensed» ЛС у НОНМТ.

Среди причин, традиционно приводимых во всем мире в качестве оправдания недостатка качественных исследований ЛС для лечения детей, обычно указывают на то, что подобные испытания экономически невыгодны, учитывая небольшое число назначений, которое за ними следует, а также на сложности получения разрешения для проведения подобных испытаний. Кроме того, высказывают опасения и сомнения в том, являются ли подобные клинические испытания этическими в случае, когда речь идет о новорожденных. В этой связи уместно отметить, что сложившаяся ситуация, когда ЛС, не получившие формальной оценки как соответствующие требованиям для лечения НОНМТ тем не менее имеют широкое применение, существенно менее этична, нежели проведение адекватных исследований с целью выяснения того, насколько данные ЛС безопасны и эффективны. В Европе и США возникала озабоченность и в связи с возможной ответственностью того, кто назначает данное ЛС в случае негативных последствий, связанных с

применением нелецензированных или «off-label» препаратов. В связи с этим, Европейская комиссия предложила директиву, касающуюся применения ЛС в педиатрии [23]. Она включает создание экспертного комитета, который будет проводить оценку и одобрение всех протоколов испытаний ЛС на детях. Комитет будет решать, какова вероятность того, что в ходе испытания будет обнаружена терапевтическая эффективность, и отклонять испытания, дублирующие уже проведенные, и при этом не будет замедлять одобрение ЛС, предназначенных для других возрастных групп. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам подготовило проект руководства по фармакологическому надзору в педиатрии [24]. В Великобритании в 2005 г. опубликован Британский национальный формуляр ЛС для детей, задача которого заключается в обеспечении педиатров информацией по прописыванию лекарств, большинство из которых не прошли авторизацию на рынке [25]. Британский национальный формуляр для детей имеет законную силу в отличие от последних научных данных, руководств по качественной клинической практике и советов экспертов.

Таким образом, мы выявили высокую частоту назначения у НОНМТ нелецензированных ЛС. Анализ был проведен только в группе противомикробных ЛС, но подобная тенденция, скорее всего, имеет место и при использовании других ЛС. Особое внимание следует уделить группе ЛС, назначаемых неврологами (ноотропы, сосудорасширяющие и метаболические препараты, и т.д.). Назначая нелецензированные ЛС, неонатологи потенциально рискуют понести юридическую ответственность. С другой стороны, если они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения, у них зачастую нет выбора. Организаторы здравоохранения, неонатологи, клинические фармакологи, представители фармакологической промышленности несут ответственность за обеспечение новорожденных безопасными и эффективными ЛС. Необходимы соответствующие испытания ЛС у НОНМТ. Безусловно, проведение подобных исследований сопряжено со значительными сложностями и затратами, однако они совершенно необходимы для исправления сложившейся ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебн. пособие: В 2 т., 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 608 с.
2. Kaufman D., Fairchild K. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2004. — V. 17. — P. 638–680.
3. Шабалов Н.П. Современная терапия в неонатологии. — М.: Медпресс-информ, 2000. — 261 с.
4. Strom B. Study designs available for pharmacoepidemiology studies / In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. — 1994. — P. 15–29.
5. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients // *Aust. J. Hosp. Pharm.* — 1999. — V. 29. — P. 265–268.
6. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2006.
7. Gilbert D., Moellering R., Epiopoulos G. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-seventh edition). — USA, 2007.
8. Регистр лекарственных средств России (Энциклопедия лекарств) / http://www.rlsnet.ru/page_root.html.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина. — 1978. — 296 с.
11. Altman D. Confidence intervals for the number needed to treat // *BMJ*. — 1998. — V. 317. — P. 1309–1312.
12. Roberts R., Rodriguez W., Murphy D. et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies // *JAMA*. — 2003. — V. 290, № 7. — P. 905–911.
13. Pons G., Lassale C., Eschwege E. How to improve drug development and utilization in pediatrics // *Therapie*. — 1999. — V. 54, № 4. — P. 423–432.
14. Conroy S., Coonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries // *BMJ*. — 2000. — V. 320 (7227). — P. 7982.
15. Conroy S., McIntyre J., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal*. Ed. — 1999. — V. 80. — P. 142–145.
16. t'Joung G., Vulto A., de Hoog M. et al. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343. — P. 112 p.
17. Avenel S., Bomkratz A., Dassieu G. et al. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit // *Arch. Pediatr.* — 2000. — V. 143.
18. t'Joung G., Vulto A., de Hoog M. et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 1089–1093.
19. Colm P., O'Donnell F., Robyn J. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit // *Pediatrics*. — 2002. — V. 5. — P. 123–126.
20. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противомикробных средств у недоношенных новорожденных // *Педиатрия*. — 2004. — Т. 5. — С. 69–73.
21. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — Т. 4, № 10. — С. 23–29.
22. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose — problems and potential for standardizing drug use research worldwide / In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. — 2000. — P. 1–9.
23. Medicines for children. European Commission proposal for regulation of the Council and of the Parliament on medicinal products for paediatric use, 29 September 2004. URL: <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm> (accessed 30 Aug 2005).
24. European Medicines Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. 27 July 2005. URL: www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf (accessed 30 Aug 2005).
25. <http://www.bnfc.nhs.uk>.

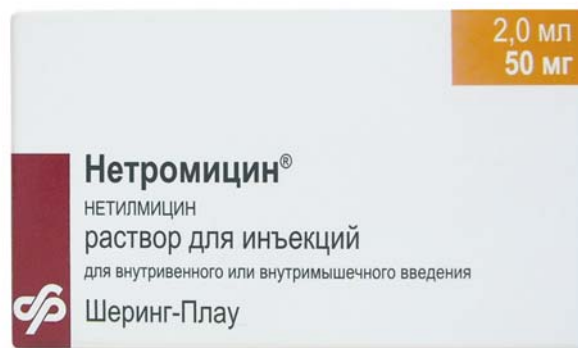
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

Я профессионал в своем деле.
Ежедневно я должна принимать жесткие,
быстрые и взвешенные решения.
От них зависит жизнь моих маленьких пациентов.

Такой препарат должен быть в моем арсенале

 **Нетромицин® 50 мг**
нетилмицин

- Разрешен к применению у новорожденных и недоношенных детей
- Самая низкая нефро- и ототоксичность среди аминогликозидов
- Преодоление проблемы резистентности к классу аминогликозидов



Бета-лактамы плюс Нетромицин® - комбинированное лечение нозокомиальных инфекций, в т.ч. и тяжелых, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Acinetobacter spp.*

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин). Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных); тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды; беременность; период лактации; неврит слухового нерва; тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VIII пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация. Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко – рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

Литература:
1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Стречунова, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, М., Боргес, 2002 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетромицин® (нетилмицин).

Для медицинских специалистов

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ

119048 Москва, ул. Усачева 33, стр. 1
Тел.: (495) 916-71-00
Факс (495) 916-70-94

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-04-08/07