

А.А. Баранов,

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Фармакотерапия в педиатрии

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, директор Научного центра здоровья детей РАМН.
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62, тел. (495) 134-70-01

6

Наверное, многие из вас ещё хорошо помнят те времена, когда выбора препаратов для лечения того или иного заболевания у детей у нас практически не было. При приступе бронхиальной астмы назначали аминофиллин, ребенку с дискинезией кишечника – дротаверин, а температуру снижали непременно литической смесью, в состав которой входили хлорпромазин, метамизол натрия и антигистаминный препарат. Причём принцип инвазивности был характерен для большинства используемых методов лечения. Но как говорится, в настоящее время ситуация изменилась практически на обратную. Мы располагаем сегодня огромным арсеналом лекарственных средств, которые вводятся внутривенно, внутримышечно, эндотрахеально, интраназально, подкожно, внутрисуставно и т.д.

МНОГООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВ – ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Достаточно бросить поверхностный взгляд на витрины аптек, чтобы оценить количество поступающих в них лекарственных препаратов. Однако мудрые педиатры знают, что изобилие в любом деле грозит лишь дополнительными подводными камнями, о которых надо знать, чтоб спокойно их обойти. Итак, что сегодня беспокоит меня как Председателя Исполкома Союза педиатров России в вопросах фармакотерапии в педиатрии? Во-первых, сопряжённость проблемы многообразия лекарственных средств с вопросами их качества и адекватной сертификации – регистрации. Приведу короткий пример. Недавно наш Центр готовил брошюру для врачей-педиатров по витаминотерапии у детей. При подготовке материалов ряд наших сотрудников посетил московские аптеки, чтобы выяснить, с одной стороны, ассортимент, а с другой стороны, частоту их назначений педиатрами и интерес к представленным витаминам со стороны детей и их родителей. И что оказалось? Две трети красочных коробочек, стоявших на полках в витрине «Витамины», причём именно тех, которые пользовались максимальным спросом у населения, вообще не были зарегистрированы в нашей стране как лекарственные средства, даже как БАД – биологически активные добавки к пище. Большинство из них были сертифицированы как БАВ – биологически активные вещества. А такого раздела нет ни в одном справочнике лекарственных средств.

Нужно ли знать педиатрам, что из продаваемых и подчас широко рекламируемых в средствах массовой информации продуктов является безопасным лекарственным средством, зарегистрировано как таковое и может быть реко-

мендовано к применению у детей? С моей точки зрения, обязательно. И вот здесь закономерно возникает твёрдое убеждение, что педиатров необходимо обеспечить достоверной информацией о фармакологических препаратах.

ДОСТОВЕРНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Известно, что объём медицинской информации удваивается каждые 5 лет. Ежегодно на медицинские темы издаётся 40 000 медицинских журналов и публикуется 2 миллиона статей. Для того чтобы свободно ориентироваться в новостях клинической медицины, современному практикующему врачу, по мнению наших западных коллег, необходимо ежедневно прочитывать 19 статей. А реальное время, которым он для этого располагает – 1 час в неделю (понятно, что для российских педиатров и этот час в неделю «выкроить» подчас невозможно).

Таким образом, сегодня, в эпоху переизбытка лекарственных средств в аптечной сети и практически бесконтрольного издания всевозможных уровней литературы на медицинскую тематику, особенно актуальным видится вопрос об обеспеченности педиатров достоверными источниками информации. О чём идет речь? Современные практикующие детские врачи должны правильно понимать, какую литературу сегодня следует выбирать для изучения, и в какой степени информация, содержащаяся в ней, является доказанной, а следовательно, убедительной. Неслучайно сегодня в медицине так часто упоминается термин «доказательная медицина» (научное направление, осуществляющее не только сбор, анализ и обобщение результатов клинических исследований, проведённых по строгой методологии, но и внедрение полученных результатов информации в клиническую практику). То есть, все публикации должны оцениваться сегодня именно с позиций доказательности. Таким образом, сегодня можно проводить клинические исследования в стационарах и поликлиниках, участвовать в проведении многоцентровых (как правило, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых) исследованиях новых лекарственных средств или методов лечения. Но лишь информация, ранжированная по уровню достоверности (от самого высокого А, до самого малоубедительного D) представляет для практических врачей наибольший интерес.

Таким образом, современный педиатр обладает сегодня всеми возможностями для того, чтобы найти и изучить действительно достоверную медицинскую информацию, в том числе и в отношении лекарственных средств.

Для того чтобы педиатры нашей страны могли правильно сориентироваться в любой клинической ситуации, адекватно выбрать не только лекарственное средство для лечения пациента, но и верно определить все вмешательства, Союзом педиатров России издан первый сборник «Педиатрия. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине», который вышел в свет в сентябре 2005 года.

ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ

Эта проблема касается мировой педиатрии вообще и отечественной в частности. Надо сказать, что в последнее время наша страна стала активным участником клинических исследований мирового уровня. Например, по данным компаний, проводящих многоцентровые клинические исследования, в 2004 г. Россия вошла в первую девятку стран, традиционно участвующих в них большим количеством пациентов (наряду с США, Германией, Францией, Канадой и др.). За последние два года наша страна стала участником не только самых интересных проектов изучения клинической эффективности различных фармакологических препаратов, но даже (впервые в своей истории) широкомасштабного мирового исследования по оценке протективного (в смысле дальнейшего развития онкологических заболеваний) действия вакцинации населения, в том числе детского. Высокая оценка стран Средней и Восточной Европы, в том числе России при проведении аудита клинических исследований позволяет с оптимизмом смотреть в будущее, когда недоверие к нашим врачам со стороны организаторов мировых исследований исчезнет полностью, и российские педиатры смогут шире участвовать в многоцентровых клинических исследованиях.

Ещё один серьёзный аспект этой проблемы – невозможность выполнения клинических исследований у детей первого года жизни. Все современные педиатры слышали о протективном эффекте грудного вскармливания (в смысле профилактики аллергии). Однако вряд ли большинство из них задумывалось над тем, что это выявлено лишь в ходе длительного наблюдения за детьми. Ведь рандомизировать новорожденных на 2 группы, получающих грудное вскармливание или искусственное, невозможно по этическим соображениям. Как объяснить матери, да и просто взять на себя ответственность за перевод грудного ребенка на смеси при наличии у его матери молока только потому, что он так рандомизировался?

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Последние десятилетия, в связи с увеличением наукоёмкости медицины, во всём мире всё большее внимание уделяется клинической фармакологии – науке, изучающей действие лекарств на организм человека. Клиническая фармакология, фактически являющаяся продолжением классической фармакологии, – это сложная дисциплина, включающая в себя множество разделов. Она занимается изучением движения лекарств в организме (кинетика), изучением реакции организма на введение лекарств (динамика), отслеживает взаимодействие лекарственных средств друг с другом и их побочное действие на организм человека, оценивает клиническую эффективность препаратов, а кроме того, клинические фармакологи стоят у истоков изучения новых лекарственных средств.

Вопрос о необходимости деятельности клинического фар-

маколога в стенах лечебно-профилактических учреждений в том или ином виде поднимался неоднократно. Такая служба уже довольно давно существует во всём цивилизованном мире. В лечебных учреждениях развитых стран сегодня просто не станут применять многие препараты без постоянного мониторинга их концентрации в плазме крови, особенно тех лекарственных средств, терапевтическая и токсикологическая концентрации которых очень близки. Так, например, врач не имеет права назначать более 3-5 дней аминогликозиды, если нет постоянного контроля за их содержанием в плазме крови. Такое же положение с антиаритмиками, теофиллином, антиконвульсантами при эпилепсии. В постоянном мониторинге нуждаются пациенты, получающие даже, казалось бы, такие обыденные вещи, как витаминно-минеральные комплексы. Да-да, именно у многих минералов необычайно близки границы терапевтической и токсической концентраций. Легко представить, что в условиях отсутствия слежения за концентрацией в крови того или иного минерала можно не то что не помочь, а, наоборот, – навредить пациенту. Наши врачи знают об этом, но к постоянному контролю за концентрацией препарата в большинстве учреждений педиатрического профиля ещё попросту не готовы, а, значит, фактически создаются условия для нарушения основной врачебной заповеди «не навреди!».

Сегодня для того, чтобы назначить рациональную терапию, необходимо использовать целый ряд критериев. Нельзя действовать примитивным образом, обращаясь к самым дешёвым или, наоборот, самым дорогим и «модным» препаратам. Выбирать необходимо самое оптимальное в конкретной ситуации лекарство, естественно, с учётом его стоимости. То есть вопросами оценки лекарственного препарата с точки зрения соотношения «эффективность/стоимость» и «эффективность/безопасность» и должны заниматься в лечебном учреждении клинические фармакологи. На них же ложится и составление формуляров. Формуляр – это список, создающийся в больнице в результате большого этапа предварительной проработки. Во-первых, отслеживается профиль больных, находившихся в стационаре, за 3 – 4 года. Во-вторых, оцениваются результаты лечения различных нозологических форм за этот период. При сравнении количества койко-дней выявляются наиболее эффективные в лечении конкретных заболеваний препараты. Только проведя подобные исследования и обязательно учитывая бюджет больницы, можно приступить к созданию формуляра.

Другим важным в составлении формуляра вопросом должен быть вопрос стандартов лечения. Однако реально использовать их может лишь узко ограниченное число обеспеченных лечебных учреждений. Остальные должны работать на уровне алгоритмов, когда врач из нескольких подходящих препаратов сам может выбрать оптимальный для данного пациента. Но обязательно доказанно эффективный! И в этом практикующим педиатрам, несомненно, помогут наши клинические рекомендации. Кстати, применение алгоритмов лечения, алгоритмов выбора препаратов рекомендовано и Всемирной организацией здравоохранения, что ещё раз указывает на целесообразность этого пути.

Клинические фармакологи, безусловно, не должны работать в одиночку, а только в тесном контакте с врачами других специальностей – педиатрами, хирургами, анестезиологами, узкими специалистами, терапевтами. Кроме уже перечисленных функций, клинические фармакологи должны подтверждать правильность назначений, принимать участие в сборе данных о побочном действии лекарств, решать вопросы лечения тяжёлых больных, не поддающихся современной терапии, и многое другое. Хочется привести ещё один пример. В современных руководствах по антибактериальной терапии приводятся следующие препараты выбора при лечении острого тонзиллита (ангины) – макролиды и амоксициллин. Как известно, в педиатрии особенно широко распространены в связи с высокими показателями коэффициента «эффективность/стоимость» амоксициллины, защищённые клавулановой кислотой. Как свидетельствуют результаты нашего недавнего «пилотного» исследования, именно амоксициллин/клавуланаты чаще всего назначаются сегодня в городских стационарах при поступлении детей с острыми тонзиллитами. Знаете ли Вы, что единственным противопоказанием для применения амоксициллина/клавуланата является вирус Эпштейна–Барра, вызывающий у детей такую болезнь, как инфекционный мононуклеоз? А ведь это заболевание манифестирует именно ангиной. Легко представить, какого количества токсико-аллергических реакций, являющихся следствием применения этого антибиотика при инфекционном мононуклеозе, можно было бы избежать, если бы во всех лечебных учреждениях работали клинические фармакологи, которые непременно подсказали бы это лечащим врачам, делающим назначения больному.

Клинические фармакологи существуют во всём мире. Эта служба действует на Западе уже не первый год и, конечно, развита она там гораздо лучше, чем в России. Наиболее совершенна данная служба в Швеции. Шведский институт клинической фармакологии, основанный при Стокгольмском Каролинском университете и возглавляемый известными учёными, размещается в огромном здании. Врачи присылают в институт вопросы, касающиеся конкретных аспектов лечения, взаимодействия препаратов, их побочного действия. Все они своевременно получают исчерпывающие ответы. Институтом регулярно обрабатывается вся мировая литература по медицинской тематике и 2 раза в год издаются компьютерные информационные блоки. Как отдельный предмет клиническая фармакология стал преподаваться в наших медицинских вузах с 1982 г. Однако, только в 2004 г. Российская Академия медицинских наук приняла, с моей точки зрения, очень своевременное решение о создании во всех своих институтах отделений данного профиля.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ

Этот раздел педиатрии, наверное, для многих практикующих врачей является не до конца осознанным и прочувствованным. А между тем именно в настоящее время как никогда актуален вопрос стоимости лечения, правильного выбора лекарственного средства для лечения ребенка по принципу оптимального соотношения «стоимость/эффек-

тивность» и «эффективность/безопасность» препарата. С государственной точки зрения, грамотное распределение денежных ресурсов может принести колоссальный экономический эффект. Рассмотрим это на примере такой широко распространённой проблемы, как грипп и острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей.

В масштабах страны медицинские и социально-экономические последствия гриппа и ОРВИ для населения впечатляющи. По данным МЗ РФ, в 1999 г. было зафиксировано 26 454 975 случаев острых инфекций верхних дыхательных путей и 6 055 029 случаев гриппа. В 2000 г. заболеваемость ОРВИ в России выросла на 12% по сравнению с предыдущим годом [1]. При этом заболеваемость в г. Москве превышает таковую по стране (для взрослого населения в 1,3 раза, для детского – в 1,4 раза), а заболеваемость у детей в 2,3 раза выше, чем у взрослых. Вероятно, реальные уровни заболеваемости ОРВИ ещё выше, поскольку часть заболевших официально не обращается за медицинской помощью в лечебные учреждения. Есть ещё один аспект проблемы. Очень часто ситуация, когда ребёнок заболел гриппом или ОРВИ, выходит за рамки банальной. Гипертермия, интоксикация, плохое самочувствие, навязчивый кашель, а зачастую и затруднение дыхания заставляют родителей обращаться за неотложной помощью. Действительно, ежегодно каждый третий «детский» вызов «03» в г. Москве осуществляется к ребёнку с гриппом или ОРВИ. Это же подтверждают и наши американские коллеги в своей работе по неотложной медицине (Acute medical Emergency Nursing guide), ОРВИ – частая общая причина обращений за неотложной помощью, особенно в случае существовавшего у пациентов ранее заболевания органов дыхания [2]. Все это ярко свидетельствует о том, что профилактика гриппа и ОРВИ в стране недостаточна, во многом сомнительно и проводимое лечение уже начавшегося заболевания. Единственное, чем остаётся себя утешать, что эта проблема присуща не только отечественной медицине.

Неуклонный рост заболеваемости респираторными инфекциями, отмечаемый в ежегодных отчетах Минздрава России, обусловлен многими причинами: например, отсутствием адекватной массовой иммунопрофилактики и иммунореабилитации, синтезом новых антибактериальных и противовоспалительных средств, которые, как это ни парадоксально, могут обусловить формирование хронизации и рецидивирования инфекционного процесса и резистентности возбудителей. Тем более, что иммунная система слизистых, «отвечающая» за защиту от возбудителей, испытывает всё возрастающие негативные влияния (например, экологической обстановки).

Существенны социально-экономические аспекты острых респираторных инфекций. Так, по данным Ю.Б. Белоусова с соавторами, общественные потери из-за недополучения общественного продукта вследствие одного случая ОРВИ составляют в среднем 50 долларов США, а суммарные потери достигают 1,32%, что означает – в течение почти пяти дней в году Россия не производит валовой внутренний продукт.

Проблема гриппа и ОРВИ волнует всех еще и потому, что они распространены повсеместно (в крупных городах в большей степени, чем в сельской местности), а по сути дела, респираторные инфекции – это именно те заболевания,

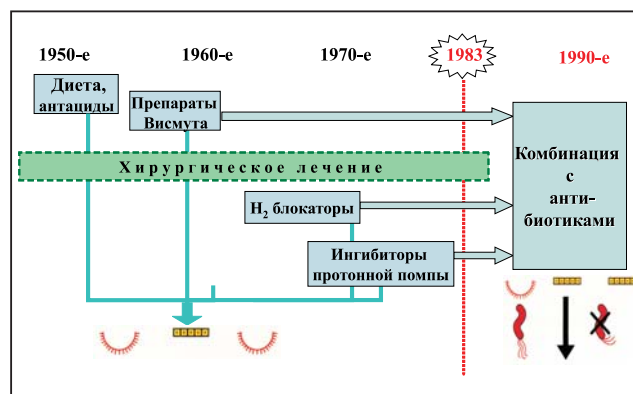
возникновение, течение и исход которых могут прекрасно регулироваться направленной иммунотерапией. Ведь широкое применение пневмококковой вакцины привело к существенному снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией в группах риска, а массовая и своевременная вакцинация против гриппа позволяет существенно снизить заболеваемость и этой тяжелой инфекцией.

Респираторные инфекции даже здоровыми людьми переносятся порой с трудом, а у людей с хроническими заболеваниями они всегда вызывают обострение основной болезни. Таким образом, у всех болеющих снижается качество жизни: пропуски работы или занятий в детских учреждениях, снижение работоспособности и успеваемости, увеличение экономических затрат на лечение. В научно-практической программе Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» [3], подчеркивается, что изменение тактики ведения часто болеющих ОРВИ детей, а именно – превентивная неспецифическая иммунотерапия – ведёт к снижению как общей стоимости лечения (за счёт снижения частоты обращений за медицинской помощью, уменьшения необходимости назначения лекарственных средств других фармакологических групп: антибиотиков, муколитиков и отхаркивающих препаратов, антипиретиков и др., уменьшению использования физиопроцедур), так и не прямой экономии (предупреждению производственных потерь, связанных с уходом родителей за больными детьми). Об этом же свидетельствуют и данные И.Н. Лыткиной и соавторов [4], оценивших экономическую пользу от профилактического применения местных бактериальных иммуномодуляторов в детских домах в 19,2 тыс. рублей. А также исследование Ю.Б. Белоусова и соавторов, показавших на примере тех же препаратов, что на каждый вложенный в осуществление профилактики ОРВИ у детей рубль следует ожидать экономического эффекта 26,2 руб., а с учётом косвенных расходов, возникающих при ОРВИ и гриппе, – 42 руб.; что затраты на иммунизацию в 6,4 раза меньше, чем возможные выплаты по листкам нетрудоспособности, и что на 1 затраченный на профилактику ОРВИ у детей рубль получен эффект в размере 1,5 руб., а у детей с бронхиальной астмой – 5,5 руб. Аналогичные результаты демонстрируют в своих исследованиях и наши зарубежные коллеги. Так, А.К. Grove et al., (1996), проведя большое фармакоэкономическое исследование эффективности системных бактериальных иммуномодуляторов в Швейцарии, сделали заключение о том, что превентивная терапия, особенно у больных хроническим бронхитом, позволяет значительно снизить расходы здравоохранения по ведению таких пациентов [5]. А. К. Banz et al. (1994) на основании анализа ряда клинических исследований установили, что чистые сбережения на 1 пациента с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов в результате профилактического лечения системным иммуномодулятором составили от 49,5 до 310 \$ [6]. Таким образом, заниматься профилактикой гриппа и ОРВИ все-таки и клинически обоснованнее, и дешевле, чем потом лечить развившееся ОРВИ или обострение хронического заболевания. Вот это яркий пример эффективности фармакоэкономики в педиатрии.

Хотелось бы обратить ваше внимание ещё на одну сторону вопроса. В медицине всё взаимосвязано. И, напри-

мер, внедрение в повседневную клиническую практику принципиально новых высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования изменяет наши представления об этиологии, патогенезе, и о лечении болезней детского возраста. Проиллюстрировать это положение можно представленным рисунком.

Рисунок. Эволюция терапии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта



Таким образом, клинко-экономическая эффективность новых подходов к диагностике и лечению язвенной болезни и гастродуоденитов приводит к:

- уменьшению числа рецидивов с 2-3 раз в год до 0 (!).
- сокращению числа осложнений язвенной болезни в 10 раз.
- отказу от хирургического лечения язвенной болезни.
- осуществлению лечения >80% пациентов в амбулаторных условиях.

Экономия средств при изменении подходов к лечению язвенной болезни и гастродуоденитов в масштабах страны составляет > 1,3 млрд рублей в год.

Как видите, правильный выбор терапевтической тактики, несмотря на кажущуюся дороговизну лекарственных средств, в конечном итоге экономит деньги отрасли. А ведь как известно, в здравоохранении лишних денег нет.

ПЕРСПЕКТИВА? ФАРМАКОГЕНЕТИКА!

По мнению А.И. Арчакова (2000), все болезни можно разделить лишь на 2 группы [7]:

1. Наследственные заболевания, которые связаны с дефектами генетического материала – гена или хромосом;
2. Все остальные ненаследуемые болезни, связанные не с

Таблица.*

Показатели	Доля вклада (%)
Младенческая смертность	20-30%
Спонтанные аборт и выкидыши	40-50%
Врожденная глухота	50%
Врожденная слепота	70%
Умственная отсталость	80%
Причины болезней госпитализированных детей	20-40%
Причины болезней госпитализированных взрослых	20-50%

* Н.П. Бочков, Москва, 2001 г.

дефектами генетического материала, а с нарушением его экспрессии (функционирования).

Доля генетической обусловленности показателей медицинской статистики и здравоохранения представлена в таблице. Вероятно, каждый из вас хотя бы раз в жизни задавался вопросом: «Почему больной А. с таким-то диагнозом прекрасно стал себя чувствовать и объективно «улучшился» после первого введения препарата Б, а пациент В. того же возраста, пола, с тем же диагнозом и той же клинической картиной на введение препарата Б стал реагировать только к концу вторых суток и далеко не так активно?». Так вот,

ответ на этот вопрос, конечно же, кроется в генетически обусловленных реакциях организма обоих пациентов на введение лекарственных средств. То есть речь идёт о том, что по большому счёту, для каждого больного сегодня должны определяться фармакогенетические особенности его организма, и в соответствии с ними должна строиться назначаемая ему терапия.

Как видите, фармакогенетика – это чрезвычайно перспективное направление педиатрии.

Все эти темы мы планируем широко представлять в нашем журнале «Педиатрическая фармакология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова М.В., Ефременкова О.В. Клинико-экономическая оценка средств, применяющихся для профилактики и лечения ОРВИ // Качественная клиническая практика. Спец.выпуск. – 2002. – С. 2–24.
2. Acute medical Emergency Nursing guide. // 2001. – Р. 13.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа. М. 2002 – 73 с.
4. Лыткина И.Н., Ежлова Е.Б., Писарева В.А. и др. Оценка эффективности применения препарата ИРС 19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Детский доктор. – 2001. – №4. – С. 62-64.
5. Grove A.K., Bergemann R., Keller R. Preventive treatment of chronic bronchitis: a cost-effectiveness analysis for an immunoactive bacterial extract in Switzerland // Brit. J. Med. Econom. – 1996. – V.10. – Р. 1-14.
6. Banz K., Schwicker D., Tomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections // Pharmacoeconomics. – 1994. – V. 6(5). – Р. 464-477.
7. Арчаков А.И. Внедрение генетики в современную медицину. – М. 2000.
8. Kumar S. Drug linked to child death is still available in India. BMJ. 2003. – V. 326. – Р. 70.
9. Kunal Saha. Use of nimesulide in Indian children must be stopped. // BMJ. – 2003. – V. 326. – Р. 713
10. Merlani G., Fox M., Oehen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. // Eur. J Clin Pharmacol. – 2001. – V. 57. – Р. 321-326.
11. Singhal K.C., Rahman S.Z. Nimesulide induced hepatitis in a child of 5 years. A case report. www.medbeats.com/nimesulide-inducedhepatitis.htm.

Вниманию педиатров

Лекции и доклады участников научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии», которая состоялась 3-4 октября 2005 г., размещены на сайте **www.geotar.ru** в разделе Тексты и доступны всем зарегистрированным пользователям.