

Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы?

С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Значительное количество лекарственных средств, используемых в педиатрической практике, официально либо не разрешены к применению у детей (*unlicensed*), либо используются не в соответствии с указаниями инструкции по применению препарата (*off label*). Нерегламентированные назначения часто составляют около 50 % при лечении ребенка в стационаре, и более 10 % — при проведении фармакотерапии в амбулаторных условиях. От одной трети до половины возникающих в педиатрии неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства обусловлены *unlicensed* или *off label* назначениями. Таким образом, нерегламентированная фармакотерапия сопровождается повышенным риском возникновения осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственная терапия, педиатрия, *off label* назначения, неблагоприятные побочные реакции.

Применение лекарственных средств (ЛС) у детей в силу целого ряда причин имеет определенные особенности. Так, например, известно, что количество клеточных рецепторов варьируется в широких пределах в течение жизни и даже в течение суток, имеет обратную связь с концентрацией агонистов, в связи с чем могут быть неодинаковые ответы на фармакологическое воздействие у взрослых и детей раннего возраста.

У новорожденных, особенно у недоношенных детей, отмечают низкую чувствительность рецепторного аппарата к антидиуретическому гормону (что служит причиной недостаточного концентрирования мочи), а также сниженное количество рецепторов к ренину и альдостерону, что сочетается с высоким уровнем этих гормонов в плазме крови.

Особенности применения ЛС у детей зачастую обуславливаются изменениями фармакокинетики, связанными с особенностями всасывания из ЖКТ, количественными и качественными изменениями состава белковых фракций плазмы крови, функциональной незрелостью экскреторной функции и многими другими факторами [1].

В связи со сказанным нельзя отрицать крайнюю важность полноценного изучения свойств ЛС в детской популяции. Однако несмотря на всеобщее понимание данного факта три четверти используемых при лечении детей лекарственных препаратов в США не были изучены в клинических исследованиях и, соответственно, не имеют одобрения на применение в педиатрической практике [2, 3].

Таким образом, при проведении фармакотерапии у детей по-прежнему нерешенной остается пробле-

ма использования так называемых «нелицензированных» препаратов (понятие «*unlicensed drug*» включает в себя химические вещества, применяемые в качестве лекарств, модификации разрешенных к использованию препаратов, импортные ЛС, разрешенные к применению в других странах) и назначения ЛС не в соответствии с инструкцией по их применению (*off label*).

Off label назначения классифицируются следующим образом:

- использование противопоказанного препарата;
- назначение ЛС по новым, не зарегистрированным показаниям;
- применение в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату;
- использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор неоговоренного в инструкции пути введения.

Назначение указанных препаратов всегда создает для клинициста-педиатра этическую проблему: на одной чаше весов — желание достичь положительного клинического эффекта, на другой — отсутствие опыта применения препарата и отсутствие официального разрешения регуляторных органов на применение медикамента в педиатрии.

Назначение *unlicensed* или *off label* препаратов остается общемировой медицинской проблемой, о чем свидетельствуют данные многочисленных исследований.

В проспективном исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии детского госпиталя в Ливерпуле в течение четырех месяцев, было установлено, что из 166 пациентов в возрасте от 1 до 15 лет, находившихся на лечении в период наблюдения, 70 % пациентов получили как минимум одно *off label* назначение [4].

В другое исследование [5], длившееся 13 недель, было включено 609 пациентов, средний возраст которых составил 2 года. Всего в указанной популяции проведено 2013 курсов лекарственной терапии, из которых 506 назначений (25 %) можно отнести к *unlicensed* или *off label*. При этом 36 % пациентов получили хотя бы один курс официально не регламентированной терапии. Установлено, что из 10 наиболее часто назначаемых в педиатрической практике ЛС четыре используются с нарушением инструкции по их применению: парацетамол, диклофенак натрия, морфин и сальбутамол.

В работе Conroy S и соавт. [6] изучалось, как часто происходят *unlicensed* и *off label* назначения в неонатологической практике. Авторами данного исследования показано, что 90 % пациентов, включенных в исследование, получили как минимум одно нерегламентированное назначение. Девять из 10 наиболее часто назначаемых медикаментов у данной категории пациентов можно отнести к категориям *unlicensed* и *off label*: гентамицин, бензилпенициллин, фолиевая кислота, даливит, альбумин, витамин К, кофеин, флуклоксациллин и морфин. Таким образом, *unlicensed* и *off label* назначения в данной возрастной категории случаются значительно чаще, чем у более старших детей.

Данные, сходные с описанными, были получены в мультицентровом европейском исследовании [7]. Наиболее часто с нарушением инструкции по применению назначались анальгетики и бронходилататоры.

В проспективное исследование, проведенное в 1998 г. в Нидерландах, был включен 8271 пациент в возрасте от 0 до 16 лет. Учитывались обращения к врачам общей практики. Всего за исследуемый период в популяции было сделано 17453 назначения ЛС, из которых 2667 (15,3 %) были отнесены к категории *unlicensed*, а 2381 (13,6 %) — к *off label*. Риск получить нерегламентированное назначение у пациентов, в лечении которых был использован хотя бы один лекарственный препарат, составил 45,5 %, при этом указанный показатель был на 18 % выше у девочек, чем у мальчиков. По сравнению с возрастной группой 6 – 12 лет, риск *unlicensed* и *off label* назначений в возрасте от 6 до 24 месяцев был выше в 2,6 раза, а в возрасте 2 – 6 лет — в 1,7 раза [8].

Поскольку заболеваемость респираторной патологией остается высокой, одно из проведенных проспективных исследований было посвяще-

но оценке рациональности использования препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы у амбулаторных пациентов детского возраста, обратившихся за консультацией к врачам общей практики в Нидерландах в 1998 г. [9]. Когорта больных составила 2505 детей, которым было назначено 5253 курса фармакотерапии для лечения указанных заболеваний. Нерегламентированные назначения использовавшихся препаратов составили 37,1 %, из которых 16,8 % были *unlicensed*, а 20,3 % — *off label*. Больше всего вопреки указаниям инструкции по применению назначались антиастматические ЛС (39 %) и препараты для лечения кашля и простудных заболеваний (30 %). *Unlicensed* назначения чаще отмечались при использовании средств для лечения ринита (24 %) и антигистаминных препаратов (26,4 %). Наиболее часто нерационально назначались следующие ЛС: сальбутамол (не соблюдались указания по возрасту и дозе), дептропин (не лицензирован для использования), флутиказон (несоблюдение рекомендованного дозового режима), тербуталин (изменялись рекомендованные дозы) и натрия кромогликат (назальный спрей: инструкция не содержит информации об использовании в детском возрасте).

Зачастую проблема нерегламентированных назначений связана не с невнимательностью или профессиональной некомпетентностью врачебного персонала. Riordan F изучил 69 локальных клинических рекомендаций, предназначенных для использования в педиатрической практике [10]. Из 86 упомянутых в них ЛС только 47 (55 %) были лицензированы для назначения детям, в то время как 14 препаратов были разрешены к применению у детей только с определенного возраста или веса, а 24 (28 %) вообще не были разрешены к использованию в педиатрической практике.

Похвально желание педиатров совершенствовать проводимую фармакотерапию и использовать в своей практике новые лекарственные препараты. Wilton L и соавт. отслежили, как часто использовались 63 новых лекарственных препарата в педиатрической практике [11]. Срок наблюдения составил 10 лет, наблюдением было охвачено 9081 ребенок в возрасте от 2 до 11 лет и 15256 подростков (12 – 17 лет), что составило 1,3 и 2,2 % общей популяции детей и подростков в Великобритании соответственно. Показано, что 44 из 63 только что появившихся на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов было назначено пациентам в возрасте 2 – 11 лет, при том, что лишь шесть лекарств были разрешены к применению у детей с определенного возраста. Таким образом, около 2000 детей получили курс фармакотерапии хотя бы одним из 38 новых препаратов, не разрешенных к применению в педиатрической практике. Аналогичная ситуация отмечена при анализе проведенной фармакотера-

пии у подростков: использовано 58 из 63 новых препаратов, и только 8 из них разрешены к использованию в данном возрасте. Важно, что только малая часть (10 %) появляющихся на рынке новых лекарственных препаратов сразу имеют разрешение к использованию у детей, вследствие чего 22 % маленьких пациентов получают лечение новым ЛС, срок нахождения которого на фармацевтическом рынке не превышает 5 лет.

Говоря о проблеме *unlicensed* и *off label* назначений, хочется отметить, что важен не сам факт отступления врача от существующих официальных рекомендаций. В конце концов трудно заподозрить доктора в том, что его действие направлено во вред пациенту. Более того, в ряде ситуаций, например в онкологии или токсикологии, нерегламентированное использование препаратов (цитостатиков, антидотов, средств паллиативной помощи) может быть оправдано, поскольку целью таких назначений является сохранение жизни пациента или облегчение его страданий [12].

Не может не волновать тот факт, что использование не разрешенного к применению ЛС (*unlicensed*) или с нарушением инструкции по его применению (*off label*) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта вследствие особенностей его фармакодинамических и фармакокинетических свойств в детском возрасте, а также возникновением неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Проблема НПР важна не только с точки зрения влияния на течение основного заболевания и исход лечения, хотя известно, что более 70 % возникающих осложнений лекарственной терапии требуют дополнительной медикаментозной коррекции, а летальные осложнения возникают у 0,32 % госпитализированных пациентов [13]. Лечение НПР требует еще и огромных экономических затрат. Так, в США стоимость лечения всех НПР в год составляет 76 – 177 млн долл., при этом, для сравнения, расходы на лечение сахарного диабета составляют 45,2 млн долл., а сердечно-сосудистых заболеваний — 117 – 154 млн долл. [14, 15].

Для изучения, насколько часто встречается НПР в детской популяции, Temple ME и соавт. было проведено исследование, целью которого явилась оценка частоты, тяжести и предотвратимости НПР у пациентов педиатрического стационара [16]. Продолжительность наблюдения составила 6 лет. В течение указанного периода было зарегистрировано 565 случаев НПР. Частота их возникновения составила 0,85 на 100 госпитализаций. Средний возраст пациентов был равен 9,6 лет. У 87,4 % пациентов аллергологический анамнез отягощен не был, в то время как у 2,8 % пациентов имелись указания на аллергическую реакцию на подозреваемый препарат в прошлом. Наиболее часто

НПР вызывали антибиотики (26,4 %), антиконвульсанты (11,9 %) и опиоиды (11,5 %). Обращает на себя внимание тот факт, что 20,7 % НПР были предотвратимыми.

Gill AM с соавт. проведено проспективное исследование, в котором регистрировались все возникающие НПР у пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии [17]. Срок наблюдения составил 28 месяцев, в исследование было включено 909 пациентов в возрасте от 4 дней до 16 лет. У 10 пациентов было отмечено развитие НПР до поступления в стационар. У оставшихся 899 пациентов было выявлено 76 НПР на 35 различных ЛС. Частота развития НПР в исследуемой популяции составила 7 %. Наибольшая частота развития осложнений лекарственной терапии наблюдалась в возрастной группе 1 – 2 года. При этом 25 ЛС, ставших причиной развития НПР, назначались с нарушением инструкции по их применению, одно лекарство вообще не было разрешено к применению в педиатрической практике.

Чтобы определить, насколько часто возникает НПР вследствие применения *unlicensed* или *off label* ЛС, Turner S и соавт. провели 13-недельное проспективное исследование в пяти различных отделениях педиатрического профиля (общем, хирургическом, общесоматическом, неонатологическом, отделениях кардиологической интенсивной терапии) [18]. Всего в исследовании участвовало 936 пациентов, которые поступали в указанные отделения 1046 раз. За все поступления пациенты получили 4455 курсов лекарственной терапии. В 507 случаях госпитализаций (48 %) пациенты получали одно или более *unlicensed* или *off label* назначение. НПР отмечены в 11 % случаев общего числа госпитализаций, причем возникновение НПР составило 3,9 % общего числа назначений в случае полного соблюдения требований инструкции, и 6 % — в случае нерегламентированных назначений.

Исследование с похожим дизайном было проведено в 2002 г. Noren B и соавт. [19]. Им было охвачено 1419 пациентов, из которых большинство составляли грудные младенцы и дети большего возраста. Возрастные группы в исследовании определяли в соответствии с рекомендациями ЕМЕА [20]. Мальчиков в исследуемой популяции было достоверно больше. Среднее число назначенных препаратов каждому пациенту составило $3,04 \pm 1,49$. Во всех возрастных группах проводимая фармакотерапия была статистически достоверно интенсивней у мальчиков. Кроме того, среднее количество используемых ЛС было статистически достоверно выше в возрастной группе 28 дней — 23 месяца. В соответствии с АТС классификацией, наиболее часто назначались препараты из групп «Дыхательная система» (29,7 % назначений), «Пи-

щеварительный тракт и обмен веществ (23,6 %), «Противомикробные препараты для системного применения» (15,6 %), «Нервная система» (13,8 %) и «Дерматология» (5,4 %).

У 42 % пациентов было сделано хотя бы одно *off label* назначение. Различий в нерациональных назначениях мальчикам и девочкам выявлено не было. Из всего числа назначенных ЛС 18,9 % было использовано *off label*, при этом 11,5 % из них — по незарегистрированным показаниям, 4,7 % — в некорректной дозе, в 1,1 % — не учтен разрешенный возраст, в 0,6 % — применялись неблагоприятные лекарственные комбинации, в 0,6 % — назначение произведено при наличии противопоказаний, в 0,4 % — использован неоговоренный в инструкции путь введения.

В исследуемой популяции зарегистрировано 20 случаев НПР: 10 в возрасте 2 – 11 лет и 10 — в возрасте от 28 дней до 23 месяцев. Причиной их развития явились 15 ЛС: антибиотики (4 НПР связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, 1 — амоксициллина, 2 — цефиксима и цефподоксима, 1 — кларитромицина), вакцины (3 НПР развились вследствие применения пятикомпонентной вакцины, 1 — вакцины от гриппа, 1 — оральной бактериальной вакцины), фенobarбитал, рацекадотрил, бетаметазон, хлоропирамин, домперидон, фенспирид. Клиническими проявлениями НПР в 8 случаях были желудочно-кишечные расстройства, в 6 — кожные проявления, 3 — неврологические нарушения, 2 — лихорадка, в 1 — ринит. Ни одна из развившихся НПР не была расценена как серьезная. Частота развития НПР была в 1,4 раза (статистически достоверно) выше в популяции детей, получивших хотя бы один *off label* препарат. Частота встречаемости НПР не зависела от пола, возраста или общего числа назначений одному пациенту. Однако риск развития НПР существенно повышался при использовании *off label* препаратов из группы «Противомикробные средства для системного применения» (3,06; 95 % доверительный интервал 2,32; 8,11) и «Гормоны для системного применения» (4,20; 95 % доверительный интервал 1,08; 16,40), и статистически значимо снижался при назначении ЛС из группы «Дыхательная система» (0,20; 95 % доверительный интервал 0,07; 0,60). Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям также ассоциируется с повышенным риском развития НПР, особенно в возрастной группе 28 дней — 23 месяца (3,94; 95 % доверительный интервал 1,12; 13,84).

Число развития случаев НПР (1,41 % от размера исследуемой популяции) в данном исследовании было сходно с показателями, полученными в других исследованиях как среди детей [21, 22], так и среди взрослых [23], в которых НПР также наиболее часто проявлялись в виде желудочно-кишеч-

ных расстройств и кожной сыпи и не были расценены как серьезные.

Возможность возникновения ситуаций *off label* назначений в российском здравоохранении обусловлена отсутствием единой нормативно-правовой базы применения ЛС в строгом соответствии с требованиями инструкции по их применению. В ст. 43 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан говорится о том, что в клинической практике могут использоваться только те ЛС, которые разрешены к применению в установленном законом порядке, т.е. прошедшие процедуру государственной регистрации и только по зарегистрированным показаниям. Та же ст. 43 закрепляет, что не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и ЛС могут использоваться для лечения лиц, не достигших возраста, установленного частью второй ст. 24 Основ (больные наркоманией в возрасте младше 16 лет, иные несовершеннолетние в возрасте младше 15 лет), только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей.

Таким образом, у детей применение ЛС по *off label* показаниям допускается только в случае, если данное показание находится на регистрации в Минздравсоцразвития, а состояние, при котором данное ЛС будет применяться по незарегистрированному показанию, представляет непосредственную угрозу жизни ребенка; на проведение этого вмешательства требуется письменное согласие законных представителей ребенка.

Следует отметить, что применение лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям регламентируется также Положением о порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям (утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. № 494). Согласно п. 5 Положения «не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке лекарственные средства могут использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия, а для лечения лиц, не достигших возраста, установленного частью второй ст. 24 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей» [24].

Однако практика использования ЛС в российских клиниках далека от норм, прописанных в законодательстве.

Так, в результате анализа фармакотерапии 469 пациентов в возрасте от 1 дня до 17 лет (медиана — 8,9 лет) было установлено, что доля *unlicensed* на-

значений ЛС составила в среднем 34 %, *off label* — 54 %. [25]. В структуре *unlicensed* назначений лидировало использование ЛС, приготовленных в местной аптеке (73 %), и не разрешенных к применению у детей лекарственных форм (14 %). Среди *off label* назначений преобладало использование ЛС по не зарегистрированным показаниям (54 %), с нарушением режима применения (33 %) и без учета возрастных ограничений (12 %). Наиболее часто назначения из категорий *unlicensed* и *off label* встречались у новорожденных младенцев.

Из всего сказанного следует очевидный вывод: в повседневной врачебной практике не должно быть экспериментов. Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, путей введения — это удел клинических исследований. Рутинное медикаментозное лечение должно проводиться в строгом соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических статей. Только таким образом мы сможем повысить эффективность и безопасность проводимой нашим пациентам фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Sutcliffe AG. Br Med J 1999;319:70–71.
3. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:125–131.
4. Turner S, Gill A, Nunn T, et al. Lancet 1996;347:549–550.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Br Med J 1998;316:343–345.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 1999;80:F142–F145.
7. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Br Med J 2000;320:79–82.
8. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Br Med J 2002;324:1313–1314.

9. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Eur Respir J 2004;23:310–313.
10. Riordan FA. IBr Med J 2000;320:1210.
11. Wilton LV, Pearce G, Mann RD. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1999;8:S37–S45.
12. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Eur J Clin Pharmacol 2001;56:839–841.
13. Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Pharmacotherapy 1998;18(6):1284–1289.
14. Bootman L, Johnson JA. Arch Int Med 1995;155:1949–1956.
15. Lesar TS, Briceland L, Stein D. JAMA 1997;277:312–317.
16. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, et al. Drug Safety 2004;27(11):819–829.
17. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, et al. Acta Paediatr 1995;84:438–441.
18. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Acta Paediatr 1995;84:438–441. (????см. ссылку [17])
19. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Br J Clin Pharmacol 2002;54:665–670.
20. EMEA. Note of Guidance of Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. London: European Medicine Evaluation Agency;2000.
21. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, et al. Ital Paediatr Pharmacosurveil Multicent Group Lancet 2000;355:1613–1614.
22. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Br J Clin Pharmacol 2002;52:77–83.
23. Montastruc P, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. Clin Drug Invest 1995;10:117–122.
24. <http://miyazov.org/2010/03/22/primenenie-lekarstvennyx-sredstv-po-nezaregistriruvannym-pokazanprim/>
25. Рачина С. А., Белохвостова А. С., Жаркова Л. П., Коновалова Л. В. Педиатр. фармакол. 2010;7(4):56–60.

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович

кафедра клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова, д-р мед. наук, профессор

Белоусов Юрий Борисович

зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ им. Н. И. Пирогова, член-корр. РАМН, профессор

Адрес для переписки:

105066, Москва, ул. Новая Басманная, д. 26, корп. 4, ГКБ № 6
Телефон: +7 (499) 261–2590; (499) 261–6510
E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Drug use in paediatrics: are there any problems?

S. K. Zyryanov, Yu. B. Belousov

Many drugs used to treat children are either not licensed for use in paediatric (*unlicensed*) or prescribed outside the terms of the product license (*off label*). In hospital setting near one half of children receive an *unlicensed* or an *off label* prescription. In paediatric outpatients more than 10 % of prescriptions are either *off label* or *unlicensed*. One third to one half of adverse drug reactions occurring in paediatrics involved *off label* drug use. Therefore, the use of *unlicensed* or *off label* drugs is associated with a greater risk of complications.

KEYWORDS: drug therapy, paediatrics, *off label* prescriptions, adverse drug reaction.