

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2003

А.С. Колбин<sup>1)</sup>, Н.П. Шабалов<sup>1)</sup>, О.И. Карпов<sup>2)</sup>

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1)</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,

<sup>2)</sup> Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В настоящее время инфекционная патология остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных. Как следствие этого, современная интенсивная помощь у данной категории пациентов невозможна без использования у них системных противоинфекционных средств [1—3]. Мы не встретили отечественные публикации о фармакоэпидемиологических исследованиях по использованию системных противоинфекционных препаратов у недоношенных новорожденных.

Задачами нашего исследования являлись следующие: 1) определение частоты использования противоинфекционных средств в группе недоношенных новорожденных; 2) определение частоты использования не лицензированных и используемых с нарушением инструкции по применению противоинфекционных лекарственных средств у недоношенных новорожденных.

Ретроспективно были проанализированы истории болезней 218 недоношенных новорожденных, имевших срок гестации менее 32 недель, которые получали лечение в неонатальном центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в течение 1999—2002 гг. В исследования не были включены новорожденные с гестационным возрастом более 32 недель; новорожденные с массой тела более 1500 г; пациенты с длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии менее 5 дней; новорожденные с обширным хирургическим пособием и/или с пороками развития. Характеристика анализируемых пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, основным клиническим диагнозом, с которым анализируемые пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии было тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС (33%), а основным сопутствующим — глубокая незрелость (46%).

По дизайну проводимое нами исследование было не экспериментальным, по характеру получаемой информа-

ции — обзор/оценка использования лекарственных средств, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [4].

Используемые противоинфекционные средства мы разделяли на следующие категории: «неразрешенные в неонатологии» (unlicensed); «разрешенные в неонатологии, но использованные с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров» (off-label); «разрешенные в неонатологии» (on-label) [5].

Источниками выделения препаратов в вышеперечисленные категории служили данные Nelson Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy [6], The Sanford guide to antimicrobial therapy [7] и федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств [8]. При обработке данных применяли описательно статистическое значение — медиана.

Как видно из табл. 2, у всех недоношенных новорожденных, находящихся в условиях реанимации, использовались антибактериальные средства. Затем, по частоте использования следуют противогрибковые препараты — у  $1/4$  пациентов. Частота использования системных противовирусных средств составляет 3%.

Из группы антибактериальных препаратов чаще всего (в 92%) у недоношенных новорожденных использовались аминогликозидные антибиотики.

Как видно из табл. 3, в группе аминогликозидных антибиотиков «лидерами» являлись аминогликозид 2-го поколения — гентамицин и 3-го поколения — амикацин. Их получали 181 и 140 пациентов соответственно. В среднем длительность использования данных антибиотиков у недоношенных новорожденных составила 10 дней.

Согласно используемой нами категории, гентамицин и амикацин можно отнести к группе препаратов, «разрешенных в неонатологии». В то же время нетилмицин можно отнести к группе «разрешенных в неонатологии, но используемых с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров», так как у детей с массой тела до 2000 г и возрастом младше 28 дней нет данных о клинико-

Таблица 1

## Сводные данные по основным нозологическим формам у анализируемых пациентов

Нозологические формы	Основной клинический диагноз	Сопутствующий клинический диагноз
	количество пациентов (% от общего количества)	количество пациентов (% от общего количества)
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС	72 (33)	5 (2,5)
Глубокая незрелость	39 (18)	100 (46)
Тяжелая сочетанная гипоксия	29 (13)	0
Синдром дыхательных расстройств 1-го типа	27 (12)	63 (29)
Внутриутробная инфекция	20 (9)	9 (4)
Внутрижелудочковое кровоизлияние II—IV степени	12 (6)	28 (12)
Интранатальная гипоксия	11 (5)	0
Бронхолегочная дисплазия	5 (2,5)	10 (5)
Гемолитическая болезнь новорожденных	1 (0,5)	0
Гидроцефалия	1 (0,5)	0
Интранатальная инфекция	1 (0,5)	0
Двусторонняя постнатальная пневмония	0	3 (1,5)
Итого	218 (100)	218 (100)

фармакологических исследованиях, и, как следствие, нет четких данных о дозах и кратности введения препарата.

Затем, по частоте назначения после аминогликозидных антибиотиков у недоношенных новорожденных «следовали» цефалоспориновые антибиотики — их получали 90% пациентов.

Как видно из табл. 4, при назначении цефалоспориновых антибиотиков лидирующими были цефалоспорины 3-го поколения — цефотаксим — и 1-го поколения — цефазолин. Их получили 103 и 73 пациента соответственно. Средняя длительность использования данной группы антибиотиков составила 10 дней.

Согласно используемой нами категории, все используемые цефалоспориновые антибиотики, кроме цефепима, относятся к группе препаратов, «разрешенных в неонатологии». Цефепим можно отнести

Таблица 2

## Частота использования противомикробных средств у анализируемых пациентов

Лекарственные средства	Число больных/%
Антибактериальные:	218/100
аминогликозиды	202/92
цефалоспорины	195/90
пенициллины	183/84
нитроимидазолы	73/33
фторхинолоны	41/18
карбапенемы	25/11
гликопептиды	21/9
макролиды	12/6
Противогрибковые:	56/25
флуконазол	53/24
стандартная форма амфотерицина В	3/1
Противовирусные:	6/3
ацикловир	6/3

Таблица 3

## Аминогликозидные антибиотики, используемые у недоношенных новорожденных

Генерическое название	Поколение	Число больных/%	Длительность применения, дни (медиана)
Гентамицин	2-е	37/18	2—25 (11)
Амикацин	3-е	14/7	6—18 (10)
Амикацин/нетилмицин	3-е/3-е	7/3	20—31 (24)
Гентамицин/амикацин	2-е/3-е	100/50	8—29 (18)
Гентамицин/амикацин/нетилмицин	2-е/3-е/3-е	19/10	14—42 (28)
Гентамицин/нетилмицин	2-е/3-е	25/12	10—42 (19)
Итого		202/100	

к группе «разрешенных в неонатологии, но используемых с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров», так как у детей с массой тела до 2000 г и возрастом младше 28 дней нет данных о клинико-фармакологических исследованиях этого препарата, и, как следствие этого, нет четких данных о дозах и кратности введения препарата.

Затем по частоте применения следовали пенициллиновые антибиотики (табл. 5).

Как видно из табл. 5, у недоношенных новорожденных в подавляющем числе случаев использовался представитель аминопенициллинов — ам-

Таблица 4

**Цефалоспориновые антибиотики, используемые у недоношенных новорожденных**

Генерическое название	Поколение	Число больных/%	Длительность применения, дни (медиана)
Цефазолин	1-е	47/24	7—21 (11)
Цефотаксим	3-е	66/34	3—28 (13)
Цефтриаксон	3-е	6/3	6—15 (8)
Цефтазидим	3-е	21/11	3—30 (12)
Цефепим	4-е	1/0,5	10
Цефазолин/ цефотаксим	1-е/4-е	10/5	12—27 (19)
Цефазолин/ цефтриаксон	1-е/3-е	5/3	10—26 (14)
Цефазолин/ цефтазидим	1-е/3-е	11/5	9—29 (18)
Цефотаксим/ цефтриаксон	3-е/3-е	4/2	19—33 (20)
Цефотаксим/ цефтазидим	3-е/3-е	19/10	10—34 (21)
Цефтриаксон/ цефотаксим	3-е/3-е	1/0,5	25
Цефтазидим/ цефотаксим	3-е/3-е	3/1,5	10—29 (12)
Цефтазидим/ цефепим	3-е/4-е	1/0,5	34
Итого		195/100	

Таблица 5

**Пенициллиновые антибиотики, используемые у недоношенных новорожденных**

Генерическое название	Число больных/%	Длительность применения, дни (медиана)
Ампициллин/ оксациллин	2/1	16—20
Ампициллин/ бензилпенициллин	2/1	15
Ампициллин	179/98	3—23 (9)
Итого	183/100	

пициллин (183 пациента). Средняя длительность лечения составила 9 дней. Согласно используемой нами категории, все используемые у недоношенных новорожденных пенициллиновые антибиотики можно отнести к группе препаратов, «разрешенных в неонатологии».

При анализе частоты приема противомикробных средств у недоношенных новорожденных нами было выявлено, что 33% пациентов получало нитроимидазолы (табл. 2). При этом в 100% случаев это был метронидазол, который относится к группе препаратов «разрешенных в неонатологии».

При анализе частоты приема противомикробных средств у недоношенных новорожденных нами было выявлено, что 18% пациентов получало фторхинолоны (табл. 2). При этом в 95% случаев это был ципрофлоксацин. Данная группа препаратов «не разрешена для использования в неонатологии».

При анализе использования объема противомикробных средств у недоношенных новорожденных было отмечено, что карбапенемы получили 11% пациентов (табл. 2). Препаратом выбора являлся имипенем + циластатин (тиенам). Данный препарат можно отнести к группе «разрешенных в неонатологии, но используемых с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров», так как у детей с массой тела до 2000 г и младше 28 дней нет данных о клинико-фармакологических исследованиях этого препарата, и как следствие, нет четких данных о дозах и кратности введения антибиотика.

Гликопептиды получали 9% недоношенных новорожденных. Препаратом выбора являлся ванкомицин, который относится к препаратам, «разрешенным в неонатологии».

При анализе частоты приема противомикробных средств у недоношенных новорожденных было выявлено, что 6% пациентов получало макролиды. При этом в 100% случаев это был эритромицин, «разрешенный в неонатологии».

Системные антимикотические средства были использованы у 56 недоношенных новорожденных, что составило 25%.

Как видно из табл. 6, наиболее часто использовался азол 1-го поколения — флуконазол, который «разрешен в неонатологии». Системный полиеновый антибиотик (амфотерицин В) был назначен только лишь у 5% пациентов, получавших системные антимикотики. Данный препарат можно отнести к группе «разрешенных в неонатологии, но используемых с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров», так как у детей с массой тела до 2000 г и возрастом младше 28 дней нет данных о клинико-фармакологических исследованиях, и, как следствие, нет четких данных о дозах и кратности введения препарата.

Противовирусные препараты получали 3% недоношенных новорожденных. Во всех случаях это был ацикловир, «разрешенный в неонатологии».

Важность проведения фармакоэпидемиологических исследований в педиатрии отмечается многими авторами [5, 9—11]. Это вызвано рядом причин, но при этом одна из них является доминирующей — ограниченное количество рандомизированных клинических исследований у детей. Данная проблема приводит к тому, что в реальной педиатрической клинической практике используются лекарственные средства (ЛС) с не установленной для детей эффективностью и безопасностью. Так, в августе 2003 г. в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) были опубликованы дан-

Таблица 6

## Системные антимикотики, используемые у недоношенных новорожденных

Генерическое название	Путь введения	Число больных/%	Длительность применения, дни (медиана)
Флуконазол		53/95	2—26 (10)
	парентеральный	28	2—25 (7)
	энтеральный	25	4—26 (10)
Амфотерицин В	парентеральный	3/5	5—7 (6)

ные проведенного под эгидой Food and Drug Administration исследования по анализу информативности данных о ЛС, используемых в педиатрии [12]. Анализу были подвергнуты 53 исследования, содержащих информацию о 33 новых ЛС, зарегистрированных в Северной Америке в период с июля 1998 г. по апрель 2002 г. В результате было выявлено, что только в 23% исследований была изучена безопасность у детей, в 43% — эффективность и безопасность; в 34% — фармакокинетика и/или фармакодинамика. Дозы для детей были отмечены только лишь в аннотациях у 13% препаратов. Авторы делают вывод, что от 50 до 70% ЛС, используемых в США, не имеют достаточной информации в инструкциях по применению у детей. На этом фоне многими авторами отмечается высокая частота нежелательных эффектов при применении ЛС у детей. Так, проведенный в 2001 г. мета-анализ 17 проспективных исследований показал, что общая частота нежелательных эффектов в стационаре составила в среднем 9,53%, при этом в 12,29% случаев за счет тяжелых нежелательных реакций. Почти 2% пациентов были госпитализированы с нежелательными эффектами, при этом в 39,3% с тяжелыми. Частота нежелательных эффектов у детей, получавших ЛС, на амбулаторном этапе составила 1,46% [11].

В настоящем исследовании в качестве методики нами был выбран обзор потребления (ОП) ЛС, который считается одним из видов фармакоэпидемиологических исследований [13]. Обычно данные о потреблении ЛС представляют в виде показателя Defined Daily Dose (DDD). Однако методология DDD не может использоваться в качестве единицы измерения для оценки потребления ЛС у детей и у пациентов с нарушением органов элиминации, прежде всего печени [13,14]. Это является одной из основополагающих причин того, что фармакоэпидемиологические исследования в педиатрии, особенно в неонатологии, крайне редки. В связи с этим, многими авторами допускается проведение ОП лекарственных средств по таким аспектам, как частота применения и длительность курса [5, 9, 10].

Фармакоэпидемиологические исследования у новорожденных в основном касаются ОП так называемых «неразрешенных ЛС» (НЛС) и «ЛС, разрешенных в педиатрии, но которые используются

вне рекомендаций инструкции по применению» (ЛСВИ), то есть с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров [15—19]. Невзирая на то, что в разных странах существует свой взгляд на то, в какую группу относится то или иное ЛС, средняя пропорция НЛС и ЛСВИ в Европе составляет 11% и 47% соответственно. При этом, из группы ЛСВИ чаще всего используются анальгетики, антибиотики и бронходилататоры. Также, согласно результатам недавно опубликованного фармакоэпидемиологического исследования в Нидерландах, НЛС чаще используются у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев, а ЛСВИ — в группах 12—16 лет. При этом лидерами являлись ЛС, применяемые в офтальмологии и отоларингологии. Затем по частоте использования следовали препараты, содержащие витамин К, сердечно-сосудистые и дерматологические ЛС (Schirm E., 2003). При настоящем фармакоэпидемиологическом исследовании в 37% случаев назначаемые противомикробные средства можно отнести к ЛСВИ, а в 18% — к НЛС.

В результате проведенного анализа было выявлено, что у всех пациентов, находящихся в условиях реанимации, используются антибактериальные препараты. Наиболее часто используемыми препаратами этой группы являются аминогликозидные и цефалоспориновые антибиотики. Обращает на себя внимание высокая частота использования гентамицина — у 83% пациентов. К примеру, в Великобритании и Австралии у новорожденных, находящихся в условиях реанимации, частота использования гентамицина составляет 10,8% и 14,1% соответственно [15, 19]. В то же время, была выявлена низкая частота использования бензилпенициллина — 1% (в Великобритании и Австралии — 10,5% и 6,8% соответственно). Несколько схожее соотношение в частоте приема гликопептидов, а именно 9% в настоящем исследовании и 7,6% в Австралии. В настоящем исследовании была выявлена достаточно высокая частота применения противогрибковых средств — у  $1/4$  пациентов.

Назначая НЛС и ЛСВИ, у педиатров очень часто, к сожалению, нет выбора, так как они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения.

Таким образом, учитывая потенциально высокую частоту нежелательных эффектов у «неразре-

шенных» препаратов в педиатрии и «препаратов, используемых с нарушением инструкций по применению» в группе недоношенных новорожденных необходимо проводить локальные исследования по безопасности ЛС. Одним из реальных путей по-

вышения эффективности и безопасности использования ЛС у недоношенных новорожденных является создание строгих формулярных списков ЛС на основе принципов доказательной медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2004, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2004

*В.Ф. Учайкин<sup>1</sup>, Ф.С. Харламова<sup>1</sup>, С.Г. Чешик<sup>2</sup>,  
И.И. Балаболкин<sup>3</sup>, О.В. Кладова<sup>1</sup>, Т.П. Легкова<sup>4</sup>*

### ПРИМЕНЕНИЕ АРБИДОЛА И АМИКСИНА В КАЧЕСТВЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН;

<sup>3</sup> НЦЗД РАМН;

<sup>4</sup> Морозовская детская клиническая больница, Москва

Принцип этиотропного лечения принято считать самым эффективным в педиатрии. При бактериальных инфекциях с этой целью назначают антибиотики, сульфаниламидные препараты, бактериофаги, при вирусных инфекциях — интерфероны (INF), индукторы INF и иммунокорректоры [1].

Идеально современные противовирусные препараты должны не только обладать иммуномодулирующим эффектом, но и ингибировать вирусную репликацию, стимулировать интерфероногенез, клеточный и гуморальный иммунитет, быть удобными в педиатрической практике.

Среди известных противовирусных (римантадин, рибавирин, тамифлю, виферон, гриппферон, циклоферон) и иммуностропных препаратов (гепон, анаферон, полиоксидоний и др.), широко используемых в педиатрической практике, особого внимания заслуживают Арбидол и Амиксин [2, 3].

Арбидол создан в центре по химии лекарственных средств (ЦХЛС ВНИИХФИ) при участии Института медицинской радиобиологии (г. Обнинск) и Института им. Пастера (г. Санкт-Петербург).

Клинические испытания Арбидола, проходившие в ведущих учреждениях России — Институте гриппа РАМН (С.-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва), НИИЭИ им. Пастера и ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, — в которых принимали участие свыше 9 тыс. взрослых пациентов и более 500 детей, начиная с 6-месячного возраста, в том числе были дети со стенозирующим ларингитом [4—6], показали высокую лечебную и профилактическую эффективность препарата при гриппе и других ОРВИ, основанную на

его способности действовать на все звенья иммунной системы как иммуномодулятора, индуктора INF и антиоксиданта [7—9].

Исследования в эксперименте на животных и волонтерах свидетельствуют об иммуномодулирующей способности Арбидола в зависимости от исходного состояния иммунной системы. Так, при угнетении Т-клеточного звена у леченных Арбидолом увеличивалось содержание CD3- и CD4-клеток до нормы (без подавления функции супрессорных клеток) и, наоборот, в тех случаях, когда содержание Т-лимфоцитов было повышенным, наблюдалось их уменьшение до нормальных величин [10—12]. Установлено, что ведущим механизмом, посредством которого осуществляется стимулирующее действие Арбидола на иммунную систему, является усиление продукции IL-2 [10]. Арбидол способствует активации макрофагов и нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную активность, что является важным и в профилактике бактериальных осложнений вирусных инфекций [11—13].

В серии указанных выше исследований был установлен противовирусный эффект Арбидола, заключающийся в ингибировании адсорбции и пентрации вируса в клетку (уже спустя 6 ч после приема), благодаря следующим способностям препарата: 1) снижение вязкости билипидного слоя мембран клеток, вызывая ослабление связи рецепторов с мембраной клетки и «сброс рецепторов»; 2) усиление секреции сывороточных Ig; 3) стимулирование миграционной активности лейкоцитов [14, 15]. Кроме того, в исследованиях, проведенных на кафедре биофизики РГМУ, было установлено ингибирую-