

© Зырянов С.К., 2005

С.К. Зырянов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕРЕКОМЕНДОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ В ПЕДИАТРИИ

Российский государственный медицинский университет, Москва

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). Частота нерегламентированных назначений составляет около 50% при лечении ребенка в стационаре и более 10% — при проведении фармакотерапии в амбулаторных условиях. От 1/3 до 1/2 возникающих в педиатрии неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства обусловлены unlicensed или off label назначениями. Таким образом, нерегламентированная фармакотерапия сопровождается повышенным риском возникновения осложнений.

Many of medicaments used in pediatric practice either have no official license for usage in pediatrics («unlicensed» drugs) or are used out of instructions («off label» drugs). Rate of «unlicensed» and/or «off label» drugs is about 50 in hospital practice and more than 10% in outpatient practice. More than one third or half cases of side effects are resulting from either unlicensed or off label drugs. Therefore, non-regulated pharmacologic therapy is associated with increased risk of side effects.

Целью лицензирования (или применительно к РФ — государственной регистрации) лекарственного средства (ЛС) является оценка его эффективности, безопасности и качества. Когда лекарство в рутинной практике назначается вне лицензированных показаний, его использование основано лишь на немногочисленных данных журнальных публикаций экспериментальных исследований или, что еще хуже, на собственных ощущениях и экстраполяциях. Такой подход мало допустим при лечении взрослых пациентов и совершенно неприемлем в педиатрической практике, поскольку известно, что существуют огромные отличия между детьми и взрослыми, и даже между детьми разных возрастов в фармакодинамическом и фармакокинетическом ответе на введение ЛС. Однако, несмотря на всеобщее понимание данного факта, три четверти используемых при лечении детей ЛС в США не имеют одобрения на использование в педиатрической практике [1, 2].

Таким образом, при проведении фармакотерапии у детей по-прежнему нерешенной остается проблема использования так называемых «нелицензированных» препаратов (понятие «unlicensed drug» включает в себя химические вещества, используемые 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, незарегистрированным показаниям;
- использование 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 вышеуказанных препаратов всегда создает перед клиницистом-педиатром 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 не является нерешенной задачей врачей какой-то одной страны (например, США, как это было указано выше). Это явление остается общемировой медицинской проблемой, о чем свидетельствуют данные многочисленных исследований.

В проспективном исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии детского госпиталя в Ливерпуле в течение 4 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 [3].

В другое исследование [4], 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. 36% пациентов получили хотя бы один курс официально не регламентированной терапии. Установлено, что из 10 наиболее часто назначаемых в педиатрической практике ЛС 4 используются с нарушением инструкции по их применению: парацетамол, диклофенак натрия, морфин и сальбутамол.

Conroy и соавт. [5] выявлена частота unlicensed и off label назначений в неонатологической практике. Авторами данного исследования показано, что 90% пациентов, включенных в исследование, получили как минимум одно нерегламентированное назначение. 9 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, частота unlicensed и off label назначений в данной возрастной категории значительно выше, чем у более старших детей.

Данные, сходные с вышеописанными, были получены в мультицентровом европейском исследовании [6]. Наиболее часто с нарушением инструкции по применению назначались анальгетики и бронходилататоры.

В проспективное исследование, проведенное в течение 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 17 453 назначения ЛС, из которых 2667 (15,3%) были отнесены к unlicensed, 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 6—24 месяца был выше в 2,6 раза, а в возрасте 2—6 лет — в 1,7 раза [7].

Поскольку заболеваемость респираторной патологией остается высокой, одно из проведенных проспективных исследований было посвящено оценке рациональности использования препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы у амбулаторных пациентов детского возраста, обратившихся за консультацией к врачам общей практики в Нидер-

ландах в 1998 г. [8]. Когорта больных составила 2505 ребенка, которым было назначено 5253 курса фармакотерапии для лечения указанных заболеваний. Частота нерегламентированных назначений использованных препаратов составила 37,1%, из которых 16,8% были unlicensed и 20,3% — off label. Больше всего не в соответствии с указаниями инструкции по применению назначались антиастматические ЛС (39%), 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 [9] изучил 69 локальных клинических рекомендаций, предназначенных для использования в педиатрической практике. 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 массы тела, и 24 (28%) вообще не были разрешены к использованию в педиатрической практике.

Похвально желание педиатров совершенствовать проводимую фармакотерапию и использовать в своей практике новые ЛС. Wilton с соавт. [10] отслежили частоту использования 63 новых ЛС в педиатрической практике. Срок наблюдения составил 10 лет, наблюдением было охвачено 9081 детей в возрасте от 2 до 11 лет и 15 256 подростков (12—17 лет), что составило 1,3% и 2,2% от общей популяции детей и подростков в Великобритании соответственно. Показано, что 44 из 63 только появившихся на фармацевтическом рынке ЛС было назначено пациентам в возрасте 2—11 лет, при том, что только 6 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 фармакотерапии 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 ЛС сразу разрешены 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 [11].

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 [12]. Лечение НПР требует еще и огромных экономических затрат. Так, в США стоимость лечения всех НПР в год составляет 76—177 млн. долларов [13, 14], при этом, для сравнения, расходы на лечение сахарного диабета составляют 45,2 млн. долларов, а сердечно-сосудистых заболеваний — 117—154 млн. долларов.

Для изучения частоты встречаемости НПР в детской популяции Temple M.E. и соавт. [15] было проведено исследование, целью которого явилась оценка частоты, тяжести и предотвратимости НПР у пациентов педиатрического стационара. Продолжительность наблюдения составила 6 лет. В течение указанного периода было зарегистрировано 565 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 частой причиной развития НПР были опиоиды (11,5%), антиконвульсанты (11,9%), антибиотики (26,4%). Обращает на себя внимание тот факт, что 20,7% НПР были предотвратимыми.

Gill с соавт. [16] проведено проспективное исследование, в котором регистрировались все возникающие НПР у пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии. 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. 25 ЛС, явившихся причиной развития НПР, назначались в нарушении инструкции по их применению, одно лекарство вообще не было разрешено к применению в педиатрической практике.

Чтобы определить частоту возникновения НПР вследствие применения unlicensed или off label ЛС, Turner и соавт. [17] провели 13-недельное проспективное исследование в 5 различных отделениях педиатрического профиля (хирургическом, общесоматическом, неонатологическом, отделениях интенсивной терапии кардиологического и общего профиля). Всего в исследование было включено 936 пациентов, которые поступали в вышеуказанные 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 от общего числа госпитализаций, причем частота возникновения НПР была 3,9% от общего числа назначений в случае полного соблюдения требований инструкции и 6% — в случае нерегламентированных назначений.

Исследование с похожим дизайном было проведено в 2002 г. В. Noren и соавт. [18]. В данное исследование было включено 1419 пациентов, из которых большинство составляли младенцы и дети. Возрастные группы в исследовании определяли в соответствии с рекомендациями ЕМЕА [19]. 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 значение 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), «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (23,6% назначений), «Противомикробные препараты для системного применения» (15,6% назначений), «Нервная система» (13,8% назначений) и «Дерматология» (5,4% назначений).

42% пациентам 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, 1,1% — не учтен разрешенный возраст, 0,6% — неблагоприятные лекарственные комбинации, 0,6% — назначение произведено при наличии противопоказаний, 0,4% — использован неоговоренный в инструкции путь введения.

В исследуемой популяции зарегистрировано 20 НПР: 10 — в возрасте 2—11 лет и 10 — в возрасте

28 дней — 23 месяца. Причиной их развития явились 15 ЛС: антибиотики (4 НПП связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, одна — амоксициллина, 2 — с применением цефалоспоринов 3-го поколения (цефиксим и цефподоксим), одна — кларитромицина), вакцины (3 НПП развились вследствие применения пятикомпонентной вакцины, одна — вакцины от гриппа, одна — оральной бактериальной вакцины), фенобарбитал, рацекадотрил, бетаметазон, хлоропирамин, домперидон, фенспирид. Клиническими проявлениями НПП в 8 случаях были желудочно-кишечные расстройства, в 6 — кожные проявления, в 3 — неврологические нарушения, в 2 — лихорадка, в одном — ринит. Ни одна из развившихся НПП не была серьезной. Частота развития НПП была в 1,4 раза (статистически достоверно) выше в популяции детей, получивших хотя бы один off label препарат. Частота встречаемости НПП не зависела от пола, возраста или общего числа назначений одному пациенту. Однако риск развития НПП 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 НПП, особенно в возрастной группе 28 дней — 23 месяца (3,94; 95% доверительный интервал 1,12, 13,84).

Выявленная частота развития НПП (1,41% от числа исследуемой популяции) в данном исследовании была сходна с показателями, полученными в других исследованиях как среди детей [20, 21], так и среди взрослых [22]. В указанных исследованиях НПП также наиболее часто проявлялись в виде желудочно-кишечных расстройств и кожной сыпи и не были серьезными.

Из всего вышесказанного 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

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2005, приложение № 5.

© Коллектив авторов, 2005

Г.А. Лыскина, Е.Г. Кикинская, Г.А. Зиновьева, Е.В. Фролова

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕНЛЕЙНА — ГЕНОХА У ДЕТЕЙ

Кафедра и клиника детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Приведены результаты многолетнего наблюдения за 130 детьми с болезнью Шенлейна — Геноха (БШГ), среди которых в 76 (58,5%) случаях наблюдали поражение почек. У 28 из 76 больных почечный синдром носил транзиторный характер и купировался одновременно с другими клиническими проявлениями БШГ. У 48 пациентов диагностирован Шенлейна — Геноха нефрит (ШГ-нефрит), протекающий в 5 случаях с ОПН. Преобладала гематурическая форма гломерулонефрита, нефротический вариант встречался только у мальчиков 4—5-летнего возраста. Проведен анализ возможного влияния терапии дебюта заболевания и начального периода поражения почек, а также сопутствующих инфекций на течение, ближайшие и отдаленные исходы ШГ-нефрита. Выявлено, что прогноз почечного синдрома при БШГ у детей в целом благоприятен и зависит от своевременности начала комплексной терапии с обязательной санацией очагов инфекции. Более 80% больных выздоровели, а только у 17% сохраняются изменения в анализах мочи, при отсутствии жалоб, без нарушения функции почек. Рекомендовано в комплексном лечении ШГ-нефрита на ранних этапах его проявления использовать антиагреганты, антикоагулянты, активаторы фибринолиза, глюкокортикоиды и реже (по показаниям) цитостатики.

Article presents the results of long-term follow up of 130 patients with Shonlein — Henoch disease (SHD), including 76 patients (58.5% of cases) with renal involvement. 28 from 76 patient had transient urinary changes resolved with other clinical presentations of SHD. Shonlein — Henoch nephritis (SHN)