

## ЛЕКАРСТВА И ДЕТИ. ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА

**К.И. Григорьев**, докт. мед. наук, проф, **О.Ф. Выхристюк**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Российская Федерация, 119997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

**Приведены сведения о разработке и применении эффективных и безопасных лекарственных препаратов, предназначенных непосредственно для детей и учитывающих особенности детского возраста.**

**Ключевые слова:** педиатрия, лекарственное обеспечение детей, назначение лекарств, опасные лекарства, ятрогения.

Для цитирования: Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф. Лекарства и дети. Проблемы XXI века. Медицинская сестра. 2020; 22 (1): 5–14. <https://doi.org/10.29296/25879979-2020-01-02>



Создание специальных детских форм наиболее важных препаратов, оказывающих патогенетическое действие при лечении детских болезней и прошедших изучение в рандомизированных клинических исследованиях, – проблема XX века, плавно перешедшая в новое тысячелетие.

ООН разработан комплекс мер по содействию благополучию детей с тем, чтобы к 2030 г. остановить предотвратимую смертность новорожденных и детей до 5 лет на всех континентах мира. Достижению этих целей в немалой степени будут способствовать современные педиатрические лекарственные препараты (ЛП), отвечающие 2 основным требованиям: они должны быть эффективными и безопасными. В отношении детей эти требования имеют особый смысл. Необходим обязательный учет активного роста, развития органов и тканей детского организма, становление обменных процессов и иммунной системы и как следствие – их функциональной незрелости.

### **Проблемы лекарственного обеспечения в педиатрии**

Выходу на фармацевтический рынок ЛП для детей предшествуют специальные клинические наблюдения/исследования на детской популяции,

более трудоемкие и финансово обременительные, чем у взрослых. Всегда возникают вопросы, касающиеся дизайна, медицинской этики. Имеют значение особенности законодательства и регулирования детского фармакологического рынка, в связи с которыми даже межнациональные корпорации и гиганты фарминдустрии не всегда заинтересованы в разработке и производстве ЛП для детей. Согласно статистике, клинико-фармакологические исследования в отношении популяции до 18 лет занимают лишь 1/5 долю всех таких исследований (данные национальных институтов здоровья США).

Лекарственные формы ЛП для взрослых редко подходят для детей, особенно раннего возраста, результатом чего становится нехватка лекарств для детей. В нашей стране данная проблема усугубляется отказом фармацевтических фирм проводить дополнительные клинические исследования для подтверждения эффективности ЛП для детской практики. В итоге многие препараты (маалокс, омепразол и др.), которые годами использовались в нашей стране, в том числе у детей раннего возраста, неожиданно и безосновательно перешли в разряд запрещенных для педиатрической практики.

Международные организации – ВОЗ, ЮНИСЕФ – активно ищут пути решения проблемы, связанной с дефицитом детских лекарств.

Течение заболеваний у детей в большинстве случаев качественно отличается от такового у взрослых. Выделяют даже отдельные нозологические формы вроде как одного и того же заболевания – ревматоидный артрит и идиопатический ювенильный (ИЮА), склеродермия и ювенильная склеродермия и т.д. Протоколы лечения онкогематологических и онкологических заболеваний у детей имеют свои особенности. Хотя прежде всего поразительны огромные достижения последних лет в области полихимиотерапии и использования биологических препаратов (анти-тела и др.).

Существуют особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛП у детей. Особенно это касается периода новорожденности. К возрастным особенностям фармакодинамики относится



медленное созревание рецепторных систем у детей первых 3 лет жизни, что является причиной снижения активности некоторых препаратов по сравнению с их активностью у взрослых. Что касается фармакокинетики, то в первую очередь снижено всасывание ЛП при приеме внутрь. У детей первых 6 мес жизни оно происходит значительно медленнее, чем у взрослых. Конечно, снижены и метаболизм ЛП и их элиминация.

По данным Европейской комиссии, более половины лекарств, используемых для лечения детей, назначаются не по показаниям или не зарегистрированы должным образом, поскольку не были изучены, как требуется, на детской популяции. Анализ данных медицинских баз детских стационаров показывает, что количество назначений по незарегистрированным показаниям (*off-label*) составляет от 20 до 60%. Отделения реанимации новорожденных получают до 90% «взрослых» препаратов. Согласно исследованиям, у детей, получавших ЛП по незарегистрированным показаниям, значимо выше риск развития и частота нежелательные лекарственные реакции (НЛР).

Данные, полученные на взрослой популяции, напрямую и полностью нельзя экстраполировать на детей. Некоторые НЛР могут наблюдаться только в детском возрасте. Связаны они с особенностями обмена веществ, процессом созревания органов и систем детского организма, функционированием гематоэнцефалического барьера и т.д. Выделяют разные варианты патологического взаимодействия ЛП, типичные для детской практики, и составляющие основу НЛР.

Отсутствие данных об оптимальных схемах дозирования приводит к необоснованному чрезмерному дозированию и возможности передозировки. Боязнь передозировки приводит к уменьшению доз и обратному результату – недостаточной эффективности или развитию, в частности, антибиотикорезистентности в случае назначения антибактериальных препаратов. Педиатрическая фармакология не зря рассматривается как отдельная учебная дисциплина, а подготовка клинических фармакологов для детских стационаров – отдельная «головная боль» менеджеров здравоохранения.

Считается, что решение об использовании ЛП у детей можно принять только после проведения достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований высокого качества в детской популяции, а это в большинстве случаев технически невыполнимо – настоящий «порочный круг».

Медицинскому работнику необходимо знать тонкости клинической практики. Это связано не только с отсутствием детских форм препаратов

(в детских формах выпускаются всего 10% общего количества существующих ЛП), но и с другой проблемой – многие препараты для детей выпускают в виде серий с разной рецептурой. Это особенно характерно для детской гастроэнтерологии. Так, биокомплекс «Нормофлорин» выпускают в 3 вариантах – Нормофлорин-Л, Нормофлорин-Б и Нормофлорин-Д. Существуют подобные варианты Алмагеля – Алмагель, Алмагель А, Алмагель Нео, Бифиформа – Бифиформ Бэби для детей с первых дней жизни, Бифиформ Малыш (порошок) для детей от 1 года, Бифиформ Малыш (жевательные таблетки) для детей от 2 лет, Бифиформ в капсулах (бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум) для детей ≥6 лет, Примадофилус Джуниор – препарат в капсулах для детей 6–12 лет, Примадофилус Бифидус и Примадофилус – для детей от 12 лет и взрослых, препарат «Бифистим» – для детей 1–3 лет, 3–12 лет и взрослых (старше 12 лет) и др. Все эти особенности требуется постоянно контролировать.

В рутинной работе могут быть допущены достаточно грубые неточности, касающиеся не только доз (прерогатива врача), но и правил введения препаратов. Так, требует специальной подготовки и тренинга техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов. Используют аспирационные канюли для многократного забора раствора «Мини-Спайк Хемо V» с воздушным фильтром и колпачком для защиты от контаминации (Пименова О.В., 2019). В лечении детей с гемофилией, помимо использования эффективных препаратов факторов свертывания крови (Коагил-VII®, Октофактор®, Иннонафактор®), решается проблема «затрудненного венозного доступа» (Петров В.Ю. и др., 2019).

В отечественной практике мало используются специальные детские лекарственные формы, применяющиеся за рубежом: глоссетты (небольшие таблетки для сублингвального применения); кахеты (спрессованные лекарственные формы); карамели; пастилки; бальзамы и т.д. Активно применяются суспензии, сиропы, суппозитории, содержащие высокоактивные в фармакологическом отношении ингредиенты. Необходимость разработки и внедрения быстрорастворимых лекарственных форм, а также форм, содержащих, например, микрогранулы с активным действующим веществом, не вызывает сомнения.

Всегда ли соблюдаются правила приема препаратов? Такие средства для дегельминтизации, как мебендазол (вермокс) или албендазол, следует принимать после еды, запивать водой, но ни в коем случае не разжевывать. Обычно капсулы и таблетки нельзя вскрывать и делить. Однако при назначении биопрепаратов, особенно детям до 2 лет, капсулу, наоборот, перед употреблением необходимо рас-



крыть. Это касается таких препаратов, как линекс, аципол и др. Содержимое капсул можно смешивать с водой, молоком, соком.

Наибольшее значение в детской практике имеет энтеральный способ введения ЛП, включающий в себя оральный, сублингвальный и ректальный. Для получения быстрого эффекта от ЛП у новорожденных предпочтительны инъекции (внутривенно, внутримышечно, подкожно). При этом требуется соблюдать строгие правила асептики и антисептики. У больных с патологией органов дыхания имеют преимущество ингаляции, при заболеваниях глаз и ушей – введение ЛП через слизистые оболочки с использованием капель, гелей, мазей.

Очень серьезно меняются наши подходы к применению ЛП в связи с эволюцией взглядов на этиологию и патогенез заболеваний. Для педиатров старой школы очень значима смена парадигмы в отношении витамина D и путей профилактики рахита, а теперь – и множества других заболеваний: сахарного диабета, мочекаменной болезни, когнитивных расстройств, инфекций, онкологических и аллергических заболеваний (Громова О.А. и Торшин И.Ю., 2017). В 2018 г. в США появился новый препарат для лечения витамин-D-резистентного рахита, созданный на основе моноклональных антител (бурсумаб, крисвит®).

Даже не эволюция, а революция постигла наши представления об этиопатогенезе атопического дерматита (АтД) как снижения барьерной функции кожи (Мигачева Н.Б., 2019). Открытие роли филагрина в поддержании гидратации рогового слоя путем образования при его распаде увлажняющих компонентов, а также обнаружение генетического дефекта синтеза филагрина из-за мутаций в гене *FLG* существенно расширили понимание необходимости восстановления нарушенных механизмов эпидермальной защиты у больных АтД.

Изменения коснулись необходимости проведения мероприятий, направленных на смягчение и увлажнение кожи, что стало ключевым в терапии АтД (корнеотерапия<sup>1</sup>/корнеопротекция<sup>2</sup>). Восстановление барьерной функции кожи при АтД с использованием смягчающих/увлажняющих кожу средств для устранения сухости кожных покровов снижает активность воспалительного процесса в ней, а регулярное применение у пациентов с АтД увлажняющих/смягчающих кожу средств повышает эффективность базисного лечения. На этом же основана концепция первичной профилактики АтД – раннее использо-

вание специальных средств ухода за новорожденными из группы риска. Выбор лечебно-косметических средств довольно большой: линии «Биодерма», «Мустела Стелатопия», «Атопалм», «Лаборатория Урьяж», «Лаборатория Авен», «Лаборатория Ля Рош-Позе» (программа Липикар), «Сетафил Restoraderm», «Эмолиум» и др. Подчеркнем: их применение не отменяет необходимости назначения детям с АтД элиминационно-ограничительного режима, использования при необходимости топических и системных ЛП.

В настоящее время выделяют следующие виды/способы фармакотерапии:

- ступенчатый – переход на пероральный прием после наступления эффекта от парентерального лечения (на 3–4-й день);
- последовательный – последовательное и сознательное чередование курсов терапии;
- этиотропная терапия – устранение причины болезни (например, антибактериальная терапия);
- патогенетическая – устранение или подавление механизмов развития болезни (например, противовоспалительные препараты);
- симптоматическая – устраняет или снижает выраженность отдельных симптомов болезни (например, обезболивающие средства);
- адьювантная терапия – уничтожение раковых клеток, профилактика микрометастазов рака; другой вариант – подавление конкретных симптомов заболевания, например кашля и т.д.
- заместительная – проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ (гормональные препараты, витамин D, препараты железа) и др.

### Особенности назначения ЛП у новорожденных

Лекарственная терапия детей этого периода имеет существенные отличия от таковой не только у взрослых людей, но даже у детей дошкольного и школьного возраста.

Все начинается с периода беременности, еще до рождения ребенка. Существуют серьезные ограничения для беременных, чтобы избежать негативного воздействия лекарств на плод. Знание тератогенных рисков позволяет использовать фармакоэпидемиологические подходы к применению ЛП у беременных (Луцевич К.А. и Решетько О.В., 2019).

<sup>1</sup>Корнеотерапия – совокупность методов ухода за кожей, которые направлены на восстановление физиологии ее рогового слоя.

<sup>2</sup>Корнеопротекция – увлажнение кожи, способствующее восстановлению липидного барьера и его защитной функции.



**Внимание:** при кормлении ребенка грудью: ЛП, попавшие в желудочно-кишечный тракт новорожденного, даже в небольшой концентрации, с молоком матери, могут всосаться в кровь ребенка и вызвать серьезные нежелательные эффекты. В период кормления грудью ограничен прием ЛП, относящихся к токсичным, сильнодействующим; их назначают по индивидуальным показаниям. Прекращают кормление грудью в тех случаях, когда мать принимает цитостатики, иммуносупрессивные препараты, антикоагулянты типа фениндиона, препараты лития, противогельминтные препараты, большинство противовирусных препаратов, кроме (но – с осторожностью) ацикловира, зидовудина, занамивира, лимовудина, озельтамивира, а также антибиотики – макролиды (кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), тетрациклины, хинолоны и фторхинолоны, гликопептиды, нитроимидазолы, хлорамфекол, ко-тримоксазол. Опасны радиоизотопные контрастные вещества, применяющиеся для обследования.

При кормлении грудью обычно используют альтернативные ЛП, безопасные в средних дозах и принимаемые короткими курсами. К ним относятся парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, большинство противокашлевых лекарств. Из антибиотиков можно использовать амоксициллин и другие пенициллины, эритромицин; из противотуберкулезных препаратов – все, кроме рифабутина и аминосалициловой кислоты (ПАСК); противогрибковые средства, кроме флуконазола/гризеофульвина, кетоконазола и интраконазола; антипротозойные препараты, кроме метронидазола, тинидазола и примахина; из бронходилататоров – сальбутамол, глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, антациды, противодиабетические средства, большинство гипертензивных препаратов, дигоксин, а также разовые дозы морфина и других наркотических средств.

Очень серьезный фактор, нарушающий безопасность применения фармацевтических средств, – необычные условия их взаимодействия у новорожденных. Речь идет об изменении эффективности и безопасности одного ЛП при одновременном или последовательном его применении с другим ЛП. Взаимодействие препаратов может приводить к снижению эффективности фармакотерапии; при этом говорят о нерациональных комбинациях. В основе потенциально опасных комбинаций лежит взаимодействие ЛП, приводящее к снижению безопасности фармакотерапии. Потенциально опасные комбинации лекарств составляют серьезную клиническую проблему.

Нежелательные эффекты лекарственного взаимодействия чаще возникают у новорожденных

детей, что можно объяснить особенностями фармакокинетики ЛП в этом возрасте. Процессы всасывания, биотрансформации, распределения и выведения ЛП у новорожденных еще несовершенны из-за возрастных изменений функций органов пищеварения, печени, почек, центральной нервной системы. Медсестре следует тщательно контролировать режим дозирования ЛП и состояние новорожденных, чтобы не допустить развития опасных эффектов лекарственных взаимодействий.

Если больному назначают 2 препарата, то вероятность развития нежелательных эффектов лекарственного взаимодействия составляет 3–5%, а если 10 – не менее 25%. Считается, что число ЛП, назначаемых новорожденным, не должно превышать 3, максимум 4 препаратов.

### **Опасные и вредные для детей лекарства**

Антирейтинг лекарств, опасных для детского здоровья, возглавляет аспирин. Как жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное средство аспирин рекомендован только лицам старше 16 лет, но, к сожалению, он по-прежнему внушает доверие многим родителям и врачам общей практики. Препарат увеличивает проницаемость сосудов и изменяет свертываемость крови, что может стать причиной тяжелых осложнений гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). При вирусной инфекции после приема аспирина у ребенка может развиваться синдром Рея – токсическое поражение головного мозга и печени с риском летального исхода.

Опасность представляет парацетамол во «взрослой» дозировке. Он также может спровоцировать развитие синдрома Рея, поэтому детям в возрасте от 6 мес до 2 лет это лекарство дают только под медицинским контролем.

В списке запрещенных препаратов числятся анальгин (метамизол натрия), средства с борной кислотой, раствор перманганата калия (марганца) внутрь. До 12 лет лучше не использовать имодиум и другие закрепляющие средства, до 4 лет – безрецептурные препараты от простуды и кашля.

Усложнились требования к назначению ЛП, влияющих на нервную систему (стимуляторы, снотворные, анксиолитики, успокоительные, антидепрессанты). Многие из них способны причинить серьезный вред не до конца сформированной нервной системе и психике ребенка. В случае применения этих препаратов требуется медицинский мониторинг. Под запретом – средства на основе кофеина; вызывает большие сомнения возможность использования у детей и подростков настоек элеутерококка, аралии или лимонника.



Сложное отношение у специалистов к гомеопатическим средствам и биологически активным добавкам (БАД). В отношении них вроде отсутствуют доводы так называемой доказательной медицины, но нередко гомеопатия и только гомеопатия помогает, например в рамках сублингвальной аллержотерапии. Есть весьма эффективные БАДы. Некоторые из них получили хорошую клиническую проверку, но в свое время из-за сложностей с регистрацией производители предпочли использовать их только как БАДы. Так, отечественный препарат «Зостерин-ультра» – многофункциональный пектин нового поколения – с успехом используется как энтеро-/гемосорбент и иммуномодулятор при различных обменных нарушениях, заболеваниях органов пищеварения, аллергии и отравлениях, в том числе при передозировке антибиотиков и т.д.

В каждом конкретном случае, когда требуется коррекция состава микробиоценоза, рекомендуется назначение пробиотических препаратов, однако только тех, эффективность и безопасность которых доказана рандомизированными клиническими исследованиями с учетом данных метаанализа бактериальных культур, входящих в состав препаратов. Перестало быть формальным использование мета-, пре- и пробиотиков для предотвращения дестабилизации со стороны микробиоценоза желудочно-кишечного тракта.

По-прежнему актуальны научные исследования критериев выбора ЛП для использования у детей и взрослых, пищевых добавок и пищевых продуктов на основе пробиотиков (Дроздов В.Н. и др., 2019; Hungin A.P. et al., 2018). Противопоказанием к назначению некоторых пробиотиков, например, *Saccharomyces boulardii*, является наличие у больных тяжелой инфекции и установка центрального катетера в подключичную вену (*v. subclavia*) в связи с риском развития микотической инфекции (фунгемии) в висцеральной и генерализованной формах.

### **Доказательная медицина в педиатрии**

Из клинических исследований в детской практике допустимыми считаются открытое и простое слепое исследование, когда и лечащий врач, и специалист, мониторирующий исследование, обладают полной информацией об исследуемом препарате, знают, какое он оказывает действие на организм ребенка и какие последствия может иметь его применение. С этической точки зрения в педиатрии сложности возникают, если протоколом предусмотрено проведение плацебоконтролируемого исследования с выделением групп наблюдения за детьми, получавшими или не получавшими лечение. Проведение такого исследования допустимо лишь в случаях, когда отказ от лечения

даже на короткое время не скажется на сроках выздоровления и не причинит ущерба здоровью ребенка.

При фармакологических исследованиях в педиатрии возникает сложная схема юридических и этических взаимоотношений, что связано с необходимостью получения разрешения от родителей либо опекунов, которые должны нести юридическую ответственность за результаты эксперимента непосредственно перед ребенком.

Сложный момент в проведении фармакологических испытаний у детей – финансовая заинтересованность медицинских работников. Противоречие возникает, если исследование оплачивается заинтересованной в продвижении своего препарата фармацевтической фирмой, а эффективного лечения лечащий врач не видит и вынужден прекратить наблюдение и в результате лишиться дополнительного финансирования. Именно поэтому в педиатрии широко не распространено двойное слепое исследование. Этический комитет, который работает в педиатрических учреждениях, естественно, учитывает все особенности фармакологических испытаний. Проблема отечественной медицины состоит в том, что в системе страховой медицины отсутствует страхование специалиста. У нас врач-исследователь юридически не защищен в отличие от зарубежной практики, где эта система включена в страховку, защищая от необоснованных претензий родителей и родственников.

Союз педиатров России в 2009 г. выпустил Национальный педиатрический формуляр – официальное издание, которому должны следовать все специалисты, но он с тех пор не обновлялся. За рубежом в отличие от отечественной практики формуляр имеет законную силу; требуется его обязательное выполнение, хотя врач может ссылаться также на научные статьи в рецензируемых журналах и рекомендации экспертов.

Применение препаратов *off label* – сложный момент педиатрической практики. Риск – во благо, когда доктора идут на это, имея за плечами большой клинический опыт применения препаратов у детей в подобных случаях и при аналогичных заболеваниях. Примеры: меропенем (антибиотик широкого спектра применяется у новорожденных с сепсисом, несмотря на официальное разрешение с 3 мес); омепразол (антисекреторный препарат, используется при лечении язвенной болезни, официально разрешен с 18 лет); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (они однозначно помогают детям с врожденными пороками сердца; чтобы не допустить прогрессирования сердечной недостаточности и пациент дожил до оперативного лечения, разрешено при-



нимать его с 18 лет), хотя следует четко понимать, что инструкция по медицинскому применению препарата является единственным документом, имеющим юридическую силу.

### Лекарственное сопровождение больных

Речь в первую очередь идет о том, что появилась возможность лечебной коррекции больных с тяжелыми и наследственными заболеваниями. Новые технологические подходы, инъекционные наборы, новые ЛП и средства ухода изменили временные рамки пребывания больных в реанимации и палатах интенсивной терапии, существенно снизили смертность. Теперь – несколько ободряющих слов о лекарственном сопровождении и достижениях нового века.

*Лечение орфанных заболеваний.* Только в XXI веке реально стали диагностировать в ранние сроки и лечить целый ряд редких заболеваний. В частности, это касается болезни Фабри с высоким риском инсульта в молодом возрасте и назначения ферментозаместительной терапии. Применяют препарат агалсидазу альфа (Реплагал), который останавливает дальнейшее прогрессирование болезни. Коррекцию мукополисахаридоза 2-го типа (синдром Хантера) проводят, полагаясь на современное патогенетическое средство. Аналоги человеческой идуронат-2-сульфатазы – идурсульфаз (элапраза) и идурсульфаз-бета (хантераза) – эффективные и безопасные аналоги естественных ферментов.

В заместительной специфической ферментотерапии нуждаются дети с болезнью Гоше. Назначаются имиглюцераза (глуразим®) или велаглуцераза-а). Лечение эффективно при болезни Гоше 1-го и 3-го типов; при болезни Гоше 2-го типа препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Ферментотерапия показана также при болезни Помпе, мукополисахаридозе 1-го типа (синдром Гурлера, Гурлера–Шайе).

В 2019 г. компанией «Генериум» зарегистрирован отечественный орфанный препарат элизария (аналог экулизумаба/солириса®) для лечения больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Препарат подавляет терминальную активность комплемента человека, расщепление компонента C5 на C5a и C5b. Восстанавливается регуляция комплемента в крови и предотвращается внутрисосудистый гемолиз.

Диагноз орфанных заболеваний ставят гематолог или генетик. Главный специалист региона вносит пациентов в регистр, и оформляется заявка на соответствующие препараты. Непосредственная закупка препарата осуществляется в рамках тендера по программе «7 нозологий» на всех больных,

обычно – 2 раза в год. Лечение может начинаться в Центре орфанных заболеваний. В Москве такой Центр работает при отделении наследственной патологии обмена веществ Московской детской клинической больницы №1. Важный момент – просвещение медицинских работников и лиц с редкими болезнями; эту функцию выполняет издание с символическим названием «Редкий журнал».

Весьма эффективным представляется современный протокол лечения больных муковисцидозом. Он позволил значительно улучшить качество жизни этих больных и увеличить продолжительность их жизни. В протокол входят: элиминация антисинегной палочки с использованием внутривенных вливаний и ингаляций антибиотиков (ингаляционные антибиотики тобрамицин и колистин); заместительная ферментотерапия (Креон, Пангрол, Эрмиталь); муколитические средства (дорназа альфа, растворы для ингаляций); урсофальк для предотвращения осложнений со стороны печени; использование «качественных» витаминов, а также кинезотерапия; кислородотерапия и другие средства. Не до конца решен вопрос о лекарственном обеспечении этих больных. Эффективность дженериков у них вызывает нарекания; их применение нередко заканчивается ничем, а родители вынуждены самостоятельно оплачивать дорогие оригинальные лекарства.

Наше слабое место в лечении орфанных пациентов – необходимость обязательных закупок препаратов по 44-му ФЗ, согласно которому требуется применение международных непатентованных названий. В целях экономии закупаются более дешевые аналоги. Кроме того, если сложности диагностики, а значит, и лечения редких лизосомных болезней постепенно преодолеваются, то этого нельзя сказать о пероксисомных болезнях – еще одной группе наследственных метаболитических заболеваний (Шишкина Е.В. и др., 2019).

*Биологические препараты.* В последние годы с внедрением биологических препаратов в педиатрии существенно изменились тактика ведения пациентов с тяжелыми вариантами течения бронхиальной астмы (БА), ЮИА, болезни Крона и прогноз при этих видах патологии.

В качестве дополнительной терапии больным с тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ингаляционных гормонов в комбинации с длительно действующими β-агонистами, показан омализумаб (Ксолар®). Возраст лечения – начиная с 6 лет. Анти-IgE-терапия оправдана у детей и подростков с высоким риском фатальной астмы, со снижением функции легких, часто обращающихся за экстренной, в том числе – стационарной медицинской помощью, использующих сверхвысокие дозы ингаляционных



гормонов, нуждающихся в применении системных глюкокортикостероидов. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и массой тела пациента (Камаев А.В. и др., 2018; Овсянников Д.Ю. и др., 2019).

Для лечения тяжелой эозинофильной БА показаны в наномолярных дозах препараты моноклональных антител к интерлейкину ИЛ-5 (ИЛ5): меполизумаб (Нукала®, разрешен с 12 лет, в РФ – с 18 лет) и реслизумаб (Синкейро®, разрешен с 18 лет). Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ5, разрывая возможную связь ИЛ5 с  $\alpha$ -цепью рецепторного комплекса. Реслизумаб, как и меполизумаб, связываясь с ИЛ5, препятствует индуцированной ИЛ5 активации эозинофилов.

При назначении терапии больным с системным ЮИА врач-ревматолог должен сделать выбор из 6 альтернативных схем, рекомендованных международными экспертными сообществами для детей (Баранов А.А. и др., 2014).

Обобщая опыт применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), по данным детского отделения Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Научного медицинского исследовательского центра здоровья детей, Детской клиники Сеченовского Университета, можно говорить о несомненном прорыве в лечении ЮИА. Таргетное влияние на механизмы развития ЮИА с помощью таких препаратов, как инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб и канакинумаб, позволяет в большинстве случаев контролировать ранее резистентные формы заболевания у детей. У пациентов на фоне применения тоцилизумаба и канакинумаба отсутствовали случаи первичной неэффективности.

Разработан алгоритм персонализированного применения ГИБП с разными механизмами действия – растворимого рецептора к фактору некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО $\alpha$  (этанерцепт), моноклональных антител к ФНО $\alpha$  (адалимумаб) и рецептора ИЛ6 (тоцилизумаб) с учетом демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа у больных с ЮИА без системных проявлений (Алексеева Е.Л. и др., 2019).

Биологическая терапия болезни Крона в последние 5 лет проводилась либо инфликсимабом (Ремикейд®) либо адалимумабом (Хумира®). Препараты одобрены для детей с 6 лет. Примерно половина детей с болезнью Крона на фоне терапии инфликсимабом/адалимумабом достигают ремиссии в течение 1-го года терапии с разумным профилем безопасности. С 2018 г. для взрослых доступно лечение болезни Крона ведолизумабом (Энтививо®) и устекинумабом (Стелара®). Ведолизумаб более эффективен в достижении

клинической ремиссии у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением болезни Крона.

*Релиз-активные препараты на основе антител.* Действующее вещество идеального ЛП должно полностью комплементарно подходить к биологической мишени, как «ключ к замку». Именно на этой основе сформировалась концепция таргетной терапии, одно из направлений которой – разработка препаратов, содержащих антитела.

Техническая база этого направления была создана в 1975 г., когда С. Мильштейн и Г. Келер открыли принцип гибридомной технологии (Нобелевская премия 1985 г.). Стало возможным получение клона клеток, производящих специфичные антитела, названные моноклональными. Использование лимфоцитов животных для получения гибридом приводило к развитию у человека иммунных реакций на полученные антитела. Метод гуманизации антител (Г. Винтер, 1988) уменьшил место животных компонентов в антителах. В XXI веке получены антитела, состоящие полностью из человеческих белков, а новые технологии производства приблизили фармакокинетические параметры лекарственных антител к характеристикам эндогенных иммуноглобулинов.

Использование антител высоких разведений резко расширило область их применения. Установлено, что высокие разведения не блокируют, а модифицируют физико-химические и биологические свойства исходного вещества. На этой основе сформулировано новое понятие: релиз-активность (РА). В организме фактор-носитель РА изменяет/модифицирует функциональное состояние исходного вещества или его биологические мишени, что приводит к изменению/модификации характера биологических процессов, в которые они вовлечены. В результате дальнейшей разработки этого направления были созданы оригинальная технологическая платформа и ряд препаратов на основе антител для лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Сегодня популярным препаратом, содержащим РА-антитела, признан Анаферон детский®, разрешенный к применению в возрасте от 6 мес. Это – представитель нового класса ЛП на основе сверхмалых доз антител к человеческому интерферону- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ). Ранее в качестве индукторов интерферона в клинической практике обычно применяли синтетические и природные соединения (меглумин акридоната/Циклоферон® и др.).

Анаферон детский® действует на эндогенный ИФН $\gamma$  – ключевой цитокин иммунного противовирусного ответа (Кондюрина Е.Г. и др., 2007; Малахов А.Б., 2014 и др.). Взаимодействие ИФН $\gamma$  с его рецептором непосредственно запускает



экспрессию специфических противовирусных белков. Их экспрессия блокирует транскрипцию вирусной РНК и синтез белков вирусной оболочки. В экспериментах на культуре клеток препарат подавлял рост естественных аутоантител – в основном низкоаффинных антител врожденного гуморального иммунитета, являющихся 1-й линией защиты против патогенов.

Индукция эндогенных интерферонов в большинстве случаев способствует легкому или abortивному течению вирусной респираторной инфекции. Количество естественных антител к ИФН $\gamma$  в крови больных с вирусными заболеваниями растет во время острой фазы заболевания и снижается по мере выздоровления.

Профилактический прием препарата Анаферон детский<sup>®</sup> достоверно снижает число детей, заболевших ОРВИ и гриппом, по сравнению с таковым в группе контроля (Мелентьева О.В. и др., 2010). Показана его эффективность в отношении герпесвирусной инфекции.

Другое направление использования препаратов на основе РА-антител – детская неврология. Новое направление – это препараты, содержащие антитела к белку S100. Белки S100 – мультигенное семейство низкомолекулярных Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков. Белок S100B в основном синтезируется астроцитами и клетками микроглии, а затем транспортируется в нейроны, где может находиться в растворимой форме или форме, ассоциированной с внутриклеточными компонентами. Для активации белка S100B требуются ионы кальция. Белку свойственны ноотропный, нейротрофический, нейропротективный, анксиолитический, антидепрессантный эффекты.

Клинические исследования антител в РА-форме к белку S100 со специальной детской лекарственной формой (Тенотен детский<sup>®</sup>) продемонстрировали эффективность у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Анксиолитическая активность препарата значимо проявляется в самой младшей возрастной группе – у детей 5–7 лет. У детей 8–15 лет лечение Тенотеном детским приводит к регрессу симптомов тревожных расстройств по шкалам детской тревожности SCAS «Сепарационная тревожность», «Панические атаки и агорафобия», «Социальная фобия» (Заваденко Н.Н. и др., 2015; Gorbunov E.A. и др., 2015, и др.). Подтверждена также безопасность препарата.

### **Ятрогении при применении ЛП у детей**

Полипрагмазия как причина ятрогении – серьезная проблема детского здравоохранения. Клинически полипрагмазия грозит снижением эффективности фармакотерапии и разви-

тием тяжелых НЛР из-за опасных взаимодействий при назначении сразу нескольких ЛП, а также значительным увеличением расходов на лечение (Лазарева Н. Б., 2019).

Другая причина – врачебные ошибки, с которыми нередко сталкиваются родители. Достаточно привести один пример: в амбулаторных условиях в 80% случаев назначение антибиотиков детям признается неоправданным (Бакрадзе М.Д. и др., 2016). Зачастую им назначают малоэффективные, устаревшие препараты, иногда даже взаимоисключающие друг друга. Только на непрофессионализм врачей это списать нельзя; у них нет объективной информации по фармакотерапии.

Для полноценной работы следует, наконец, покончить с фармпиратством! Ранее об этом даже не слышали. В процессе рыночных преобразований наша страна столкнулась с лавинообразным увеличением масштабов теневой экономики и подделками.

Итак, проблема использования ЛП в детской практике весьма непростая. Ситуация остается сложной и в XXI веке. Педиатрическая ветвь фармакотерапии – постоянно развивающаяся область знаний, связанная с разработкой и внедрением новых лекарств для детей. Кроме того, широкий арсенал ЛП, применяющихся в педиатрии, постоянно пополняется новыми схемами терапии с использованием известных препаратов. Фармакотерапия стала решать совершенно новые задачи, которые мы раньше рассматривали только с теоретических или хирургических позиций (например, коррекция с помощью ЛП открытого артериального протока – индометацин, младенческих гемангиом – пропранолол, патологических симптомов денсации – Дантинорм Бэби, Калгель, острого поствирусного риносинусита – Полидекс с фенилэфрином, ингибиторной формы гемофилии А – эмицизумаб, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у новорожденных – паливизумаб и др.).

Хочется верить, что, учитывая скандал с диазепамом (фризиум), организаторы нашего здравоохранения будут более взвешенно и максимально быстро решать вопросы обеспечения больных детей нужными лекарствами. В конце ноября 2019 г. было объявлено, что механизм выдачи лицензий на новые, в том числе – детские формы ЛП, облегчен.

Своевременное информирование специалистов обязательно. При поддержке Департамента здравоохранения города в 2018–2019 гг. в Москве состоялись 2 конференции «Лекарства и дети», привлечшие внимание ведущих специалистов в области педиатрии, клинической фармакологии, терапии, фармации, фармаконадзора, органи-



зации здравоохранения и общественного здоровья.

Вопросы рационального и безопасного применения ЛП в педиатрии, формирование у медицинских работников клиничко-фармакологических научных подходов остаются приоритетными.

#### Рекомендуемая литература

Алексеева Е.Л., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Фетисова А.Н., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалев А.В., Мамутова А.В. Препараты, ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Педиатрия. 2019; 98 (3): 60–6.

Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 33–51.

Вишнякова Т.М., Гаймоленко И.Н., Долина А.Б. Клиническая фармакология: Рациональная фармакотерапия в педиатрии. Чита: Издательство ЧГМА, 2016; 229.

Волков И.К., Геппе Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент. 2014; 12 (5): 10–6.

Геппе Н.А., Заваденко Н.Н., Малахов А.Б., Глазунов А.Б. Эффективное и безопасное использование лекарств у детей. Проблемы и решения в XXI веке. В кн.: Педиатрия. Проблемы XXI века. М.: Материя Медика Холдинг, 2018; 1: 390–409.

Григорьев К.И. Диагностика и лечение пациентов детского возраста: учебник для медицинских училищ и колледжей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 560.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 576.

Дрогвозов С.М., Щекина Е.Г. Проблемы педиатрии: безопасные лекарства – детям. Провизор. 2008; 13: 6–14.

Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Астаповский А.А., Ших Е.В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 277–84.

Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В., Вакула И.Н., Суворинова Н.Ю., Балакирева Е.Е., Лобачева М.В. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (11): 33–9.

Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. М.: Фолиант, 2004; 240.

Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммуноотропные эффекты в педиатрии. Фармакотерапевтический альманах. 2007; 1: 80–7.

Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 212–8.

Луцевич К.А., Решетько О.В. Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (1): 19–29.

Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор). Поликлиника. 2014; 6: 1–5.

Мелентьева О.В., Выхристюк О.Ф., Фомина В.Л., Знаменская А.А., Русакова В.Д. Современные возможности лечебно-профилактических мероприятий у детей, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями. Лечебное дело. 2010; 3: 55–61.

Мигачева Н.Б. Эволюция представлений об атопическом дерматите: от патогенеза к лечению и профилактике. Педиатрия. 2019; 98 (3): 207–16.

Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. М.: РУДН, 2019; 211.

Петров В.Ю., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Лаврентьева И.Н. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. Педиатрия. 2019; 98 (4): 105–8.

Пименова О.В. Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (3): 83–4.

Российский национальный педиатрический формуляр. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 912.

Царегородцев А.Д. Фармакотерапия детских болезней: руководство. М.: Медпрактика, 2010; 820.

Шишкина Е.В., Бархатов М.В., Денисова Г.В., Носырев А.В., Базилевская Т.Н. и др. Пероксисомные болезни: трудности диагностики у ребенка в раннем периоде заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 8: 48–51.

Чупандина Е.Е., Куролап М.С., Терновая Н.А. Влияние отдельных факторов на заболеваемость и лекарственное обеспечение населения. Фармация. 2017; 5: 48–51.

#### Словарь терминов ГЛОССАРИЙ

*Нежелательная лекарственная реакция:* для незарегистрированных препаратов – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением любой дозы лекарственного (исследуемого) препарата; для зарегистрированных препаратов – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или одобренной общей характеристикой ЛП в дозах, обычно используемых для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или модификации физиологических функций.

*Полипрагмазия* – вид фармакотерапии, при котором назначают необоснованно большое число лекарств.

*Сверхвысокие разведения* – разведения с концентрацией исходного вещества  $<1/6,022 \cdot 10^{23}$  (1 – число Авогадро).

*Релиз-активность (РА)* – совокупность новых, отличных от исходной субстанции фармакологических свойств, приобретенных в ходе технологической обработки фармацевтической субстанции (многократного внешнего воздействия в сочетании с уменьшением концентрации). Феномен РА открыт российским ученым, член-корреспондентом РАН О.И. Эпштейном. Внешнее воздействие может быть как



механическим (в том числе – с использованием методов акустики и микрофлюидики), так и электромагнитным. Фактор-носитель РА, формирующийся в нейтральном носителе и являющийся активным фармацевтическим ингредиентом, пока неизвестен. Существует ряд гипотез о его природе. Название активного фармацевтического ингредиента РА-препаратов формируется на основе названия исходной субстанции и словосочетания «релиз-активная форма». Особенностью фактора-носителя РА является его способность специфически воздействовать на исходное вещество, модифицируя его физико-химические свойства. Модификация функционального состояния исходного вещества приводит к изменению характера биологических процессов, в которые они вовлечены.

Такое воздействие физиологично по своей сути и обуславливает терапевтическое действие РА-препаратов. Принципиальная особенность РА-препаратов состоит в том, что в организм вводят не вещество, непосредственно участвующее в том или ином биологическом процессе, а модификатор (условно говоря, катализатор) взаимодействия эндогенных молекул-участников данных процессов. Антитела вследствие особенностей своей структуры обладают выраженной специфичностью в отношении своих биологических мишеней-антигенов, что послужило основанием для создания на их основе биологических препаратов, обладающих РА (релиз-активная форма антител).

Рандомизированное контролируемое исследование – исследование эффективности и безопасности ЛП, участники которого случайным образом распределяются в группы изучаемого препарата или препарата сравнения. Препаратом сравнения может быть референтный препарат, доказавший свою эффективность ранее, или плацебо (пустышка). Сравнимые группы, как правило, «ослепляются», и участники исследования не знают, что они принимают. Такие исследования являются «золотым стандартом» доказательной медицины.

*Ятрогения* – ухудшение физического или эмоционального состояния человека, ненамеренно спровоцированное медицинским работником.

#### MEDICINES AND CHILDREN. THE PROBLEMS OF THE 21<sup>st</sup> CENTURY AND SEARCH FOR THEIR SOLUTIONS

Prof. K.I. Grigoryev, MD; O.F. Bykhristyuk

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov St., Moscow 119997, Russian Federation

**The paper gives information on the development and use of effective and safe medicines that are directly applicable to children and take into account their age characteristics.**

**Key words:** drug provision to children; prescription of drugs; dangerous drugs; iatrogenia.

For reference: Grigoryev K.I., Bykhristyuk O.F. Medicines and children. The problems of the 21<sup>st</sup> century and search for their solutions. Meditsinskaya Sestra. 2019; 22 (1): 5–14. <https://doi.org/10.29296/25879979-2020-01-02>

## ИНФОРМАЦИЯ

### Центр репродукции и генетики Нова Клиник стал клинической базой кафедры акушерства и гинекологии РУДН

В конце 2019 года кафедра акушерства и гинекологии Российского университета дружбы народов и центр репродукции и генетики Нова Клиник заключили договор о сотрудничестве, в рамках которого будет осуществляться совместная научно-исследовательская работа в области репродукции и практическая подготовка обучающихся по специальности «Акушерство и гинекология».

Успех лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий обусловлен в частности квалификацией и опытом врачей. От того, насколько хорошо будут подготовлены молодые специалисты к практической деятельности, зависит качество оказываемых медицинских услуг в будущем. Поэтому значимость сотрудничества между одним из ведущих центров репродукции и одним из лучших вузов России сложно переоценить.

Нова Клиник стала первой и единственной клинической базой кафедры акушерства и гинекологии РУДН, ориентированной на преодоление бесплодия. В связи с этим молодые ученые получили возможность использовать накопленный центром репродукции опыт: в Нова Клиник ведутся исследования этиологии и патогенеза репродуктивной дисфункции, а также разрабатываются новые методы преодоления бесплодия и лечения ассоциированных с ним заболеваний.

Отмечая важные преимущества сотрудничества с Нова Клиник, профессор кафедры РУДН д.м.н. Оразов Мекан Рахимбердыевич выразил уверенность в том, что оно «позволит

расширить научные направления кафедры в области репродуктивной медицины и осуществить проведение фундаментальных исследований эндометриального, овариального, трубно-перитонеального и эмбрионального факторов этиопатогенеза эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а также других состояний, ухудшающих фертильность».

Профессор кафедры РУДН д.м.н. Хамошина Марина Борисовна оценила перспективы такого сотрудничества: «Масштабность нашего проекта заключается в совместной подготовке высокопрофессиональных специалистов в сфере репродукции, ориентированных на передовые достижения науки и внедрение их в практическую деятельность».

В свою очередь медицинский директор Нова Клиник к.м.н. Зорина Ирина Вадимовна отметила: «Нова Клиник известна в медицинских кругах своей научно-исследовательской деятельностью: наши специалисты выступают с докладами на различных российских и международных конференциях, делятся накопленными знаниями и практическими результатами. Мы со своей стороны создадим максимально комфортные условия для плодотворной совместной работы, результаты которой будут транслироваться медицинской общественностью на конференциях и в научных статьях».

Тесное взаимодействие между РУДН и Нова Клиник в научной и практической сферах даст возможность повысить эффективность лечения бесплодия в России и уровень рождаемости здоровых детей.