

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ OFF LABEL ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

О. А. Шулакова¹, С. К. Зырянов², К. Г. Гуревич³

Инфекционная патология в период новорожденности остается одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности. Инфекция мочевыделительной системы встречается в 23 % случаев всей инфекционной заболеваемости. Для лечения инфекционной патологии используется, главным образом, этиотропная терапия, направленная на эрадикацию возбудителя. Основными лекарственными средствами, используемыми для этого, являются антибактериальные препараты. При лечении новорожденных часто используются препараты off label (цефалоспорины 1 и 4 поколения, макролиды, карбопенемы, сульфаниламиды), что приводит к удлинению сроков проводимой терапии в среднем на 37,1 % и увеличению частоты развития неблагоприятных побочных реакций в среднем на 11,4 %. В практике врача неонатолога предпочтение следует отдавать назначению лекарственных препаратов согласно их инструкции, а изучение возрастных ограничений, способов дозирования, путей введения и длительности терапии должно проводиться в рамках клинических исследований. Все это важно для повышения эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии

Ключевые слова: инфекция мочевыделительной системы; лекарственная терапия; off label назначения; новорожденные; неблагоприятные побочные реакции.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная патология в периоде новорожденности занимает 4 место среди всей патологии неонатального периода, уступая место асфиксии, респираторным нарушениями и врожденным порокам развития [2]. Среди инфекционной патологии особое место занимает инфекция мочевыделительной системы, данная патология встречается в 3 – 25 % случаев. [13, 6]. Своевременная диагностика и лечение имеют огромное социальное и экономическое значение, помогая предотвратить или замедлить прогрессирование острой и хронической почечной недостаточности [7]. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, число детей с хронической почечной недостаточностью до 15 лет увеличивается на 13 человек на 10 млн общей популяции. Частота развития инфекционно-воспалительного процесса на фоне врожденных аномалий развития составляет 49,1 %. В 61 – 79 % случаев летальная нефропатия у детей развивалась на фоне нарушения строения и созревания мочевой системы (гипоплазии, дисплазии, аномалий развития, морфофункциональной незрелости) [8, 1]. При отсутствии структурных изменений в органах мочевой системы угроза развития инфекции сохраняется у 30 % детей раннего возраста [3].

Для лечения инфекционной патологии используются различные лекарственные препараты: антибактери-

альные, фунгицидные, противовирусные, иммуноглобулины и др. Выбор лекарственных препаратов очень тесно связан с вопросом off label использования лекарственных средств, и чем младше больной, тем актуальнее эта проблема, которая является общемировой для педиатрической практики. Так в Европе 46 % детей, находящихся на стационарном лечении, получают unlicensed и off label назначения [12]; в Австралии — 47 % новорожденных [16]; в США — 54,7 % новорожденных [15]. В России, к сожалению, публикаций, посвященных проблеме off label назначений в педиатрической практике не очень много [4, 9], а проведенных исследований еще меньше [5]. Исследования, проведенные за границей нельзя экстраполировать на российскую действительность, это связано с особенностью микробиологического пейзажа и его резистентности, с особенностями диагностики и применения лекарственных препаратов и оказания медицинской помощи.

Целью данной работы является оценка частоты назначения антибактериальных препаратов off label, используемых для лечения инфекции мочевыделительных путей у новорожденных, а также оценка частоты наступления неблагоприятных побочных реакций использования лекарственных средств, назначенных off label.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезней (учетная форма № 003/у) всех детей ($n = 1356$), госпитализированных в течение года в инфекционное отделение для новорожденных ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, с течением различных инфекционных и неинфекционных заболеваний за пери-

¹ ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, инфекционное отделение для новорожденных; 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29, тел. 8 – 9154193790, Shylakova@gmail.com

² ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н. И. Пирогова”, Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1.

³ ГБОУ ВПО “МГМСУ им. А. И. Евдокимова” Минздрава России, Москва.

од с 01.01.2014 по 31.12.2014 г. Для детального анализа было отобрано 834 истории болезни. Критерии отбора были следующие: возраст ребенка до 28 дней (доношенные) и до 45 недель постконцептуального возраста (недоношенные); дети, находящиеся в отделении с матерями. В исследование включались истории болезни детей, госпитализированных из дома, т.е. выписанных домой из родильного дома или другого стационара в удовлетворительном состоянии и поступивших в инфекционное отделение в период новорожденности. Не включались в анализ истории болезни детей, возраст которых был старше 28 дней (доношенные) и 45 недель постконцептуального возраста (недоношенные) ($n = 212$); истории болезни детей, переведенных из родильных домов или других стационаров ($n = 102$); с неподтвержденной инфекционной патологией детей ($n = 78$) или же истории болезни, в которых отсутствовала информация о состоянии здоровья матери до и во время беременности ($n = 82$), а также истории болезни тех детей, чьи матери отказались от стационарного лечения ($n = 48$).

Из истории болезни выписывали информацию о матери, характеризующую особенности течения прегравидарного и гравидарного периода. Выписывали информацию о ребенке: возраст при поступлении, срок гестации при рождении, антропометрические данные при рождении и поступлении, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, аллергоанамнез, прививочный и эпидемиологический анамнез. Переносили информацию о вскармливании. Проводилась выписка лабораторно-инструментальных данных обследования: общий анализ крови и мочи, биохимия крови (воспалительные изменения, уровень билирубина, маркеры органических нарушений), результаты люмбальной пункции, ПЦР и микробиологических исследований из различных сред (кровь, моча, ликвор, кал, мазки со слизистой зева, носа, конъюнктивы), рентген органов грудной

Таблица 1. Структура ИМВП и сопутствующих заболеваний у новорожденных, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г.

Нозология	Количество	% от общего числа ИМВП
ИМВП + ОРВИ	38	19,6
ИМВП	36	18,6
ИМВП + энтероколит	33	17,0
ИПВП + герпес инфекция	19	9,8
ИМВП + заболевания кожных покровов, включая омфалит	17	8,8
ИМВП в составе сепсиса	15	7,7
ИМВП + пневмония	14	7,2
ИМВП + ОРВИ + заболевания кожных покровов, включая омфалит	13	6,7
ИМВП + менингит	6	3,1
ИМВП + пневмония + энтероколит	3	1,5
Всего	194	100

клетки, УЗИ внутренних органов и головного мозга, ЭКГ и ЭХО-КГ. Проводился сбор информации назначенной терапии: антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия, использование индукторов интерферонотенеза и внутривенных иммуноглобулинов, гормональной терапии новорожденных и симптоматической терапии сопутствующих заболеваний.

В полученной выборке историй болезни частота встречаемости инфекции мочевыделительных путей (ИМВП) составила 23,3 % ($n = 194$). Структура историй болезни детей с течением инфекции мочевыделительной системы и сопутствующих заболеваний представлена в табл. 1.

Для статистической обработки результатов исследования использовали однофакторный и многофактор-

Таблица 2. Структура off label назначений препаратов этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у новорожденных, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г.

Класс ЛС	Международное непатентованное название	Возраст, ограничения*	Случаи ИМВП		Все случаи лечения инфекционной патологии	
			количество случаев назначения	% от всех назначений терапии	количество случаев назначения	% от всех назначений терапии
АБТ	Цефазолин	с 1 мес	3	1,5	35	4,2
	Цефепим	с 2 мес	37	19,1	75	9
	Азитромицин	с 6 мес	32	16,5	146	17,5
	Меропенем	с 3 мес	21	10,8	41	4,9
	Ко-тримаксазол	с 2 мес	0	0	16	1,9
ПВТ	Ганцикловир	с 12 лет	6	3,1	11	1,3
	Всего назначений off label		99	51	324	38,8
	Всего назначений по инструкции		95	49	462	55,4
	Все случаи без этиотропной терапии		0	0	48	5,8
	Всего		194	100	834	100

* Возраст ограничений взят из официальной инструкции по медицинскому препарату; ЛС — лекарственные средства; АБТ — антибактериальная терапия; ПВТ — противовирусная терапия.

ный методы анализа, сравнение средних величин (*t*-критерий Стьюдента и *T*-критерий Уэлча), линейный корреляционный анализ. Для величин, выраженных в процентах, использовали метод обратных тригонометрических преобразований Фишера (ϕ -критерий). Расчеты проводили в программе Statistica for Windows 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Назначения лекарственных средств off label классифицируются следующим образом:

- по незарегистрированному показанию;
- использование с нарушением инструкции (доза, кратность и путь введения);
- использование при наличии противопоказаний;
- использование без учета возрастных ограничений [11].

Согласно письму Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. № 567-ВС об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводительных путей для медикаментозного лечения необходимо использовать этиотропную терапию – антибактериальные и противовирусные препараты, в случае если инфекция мочевыводительной системы ассоциирована с течением вирусной инфекции. У детей младшего возраста предпочтение отдается парентеральному пути введения лекарственных препаратов.

При оценке историй болезни было выявлено, что преимущественное назначение off label — это назначение антибактериальных препаратов с нарушением возрастных ограничений. Другие случаи использования off label были единичными. Структура назначений представлена в табл. 2.

В результате оценки выбранных историй болезни было выявлено, что частота использования off label препаратов в общей популяции больных с инфекционной патологией составляет 38,8 %, при инфекции мочевыводительной системы — 51 %, что может быть обусловлено сменой антибактериальной терапии на основании результатов микробиологических исследований и определения чувствительности патогенной флоры [11]. Инфекция мочевыводительной системы в

период новорожденности протекает с ярко выраженным синдромом системной воспалительной реакции, таким же, как и при течении септических процессов [14, 10]. В нашем исследовании частота развития инфекции мочевыводительной системы на фоне течения септических процессов составила 7,1 %, на фоне течения нейроинфекции — 3,1 %. Для лучшего понимания частоты назначений off label в ходе лечения необходимо оценить назначения off label в стартовых схемах лечения. Структура назначений off label в стартовой терапии представлена в табл. 3.

Частота off label назначений в стартовой терапии в случаях с инфекцией мочевыводительной системы и всех случаев развития инфекционной патологии одинакова ($p < 0,05$).

С учетом большого количества off label назначений у детей с течением инфекции мочевыводительной системы, встает вопрос о целесообразности этой терапии, возможных преимуществах и недостатках. Для того чтобы проанализировать это, решено было изучить структуру проводимых лабораторных и инструментальных обследований в историях болезни детей с течением инфекции мочевыводительной системы. В письме Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. № 567-ВС об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводительных путей для диагностики и контроля за течением инфекции мочевыводительной системы проводятся следующие обследования: общий анализ мочи, у детей младшего возраста анализ мочи по Нечипоренко, общий анализ крови, биохимия крови, оценка острофазных белков (С-реактивного белка, прокальцитонина). Исследования, направленные на выявление микробного агента (посев мочи с антибиотикограммой, ПЦР мочи), и исследования для выявления нарушений уродинамики — УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря, методы рентгенодиагностики. На основании данных требований и проводилась оценка историй болезни, также данные критерии были расширены оценкой и сравнением койко-дня, коагулограммой, посевом и ПЦР крови, оценкой результатов лабораторного и микробиологического анализа ликвора, рентгена органов грудной клетки

Таблица 3. Структура назначений off label в стартовой терапии у новорожденных, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г.

Назначение, терапия	Случаи ИМВП		Все случаи лечения инфекционной патологии	
	количество случаев назначения	% от всех назначений терапии	количество случаев назначения	% от всех назначений терапии
Стартовая off label терапия (% от всех off label назначений)	31	33,3	103	33
Стартовая off label терапия (% от всех случаев этиотропной терапии)	31	10	103	12,4
Цефазолин	3	1,5	28	8,9
Цефепим	21	10,8	42	13,4
Азитромицин	1	0,5	23	7,3
Меропенем	6	3,1	10	3,2

и привлечением консультантов (уролог, нефролог, невролог) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, при назначении препаратов off label достоверно выше по показателям был койко-день (в среднем на 37,1 %, $p < 0,05$), чаще проводился общий анализ крови (в среднем на 34,6 %, $p < 0,05$), моча по Нечипоренко (в среднем на 35,7 %, $p < 0,05$), биохимия крови (в среднем на 40 %, $p < 0,05$) и прокальцитонин (в среднем на 42,9 %, $p < 0,05$), коагулограмма (в среднем на 60 %, $p < 0,05$), посев крови и анализ цереброспинальной жидкости (лабораторный + микробиологический + ПЦР) (в среднем на 100 %, $p < 0,05$), рентген органов грудной клетки (в среднем на 66,7 %, $p < 0,05$), чаще привлекались консультанты (в среднем на 41,7 %, $p < 0,05$).

Еще одной важной характеристикой в оценке эффективности off label назначений является частота развития неблагоприятных побочных реакций. В ходе исследования проводилась оценка предсказуемых, частых нежелательных побочных реакций. В 98 % случаев это были аллергические реакции (по типу аллергической сыпи) и гастроинтестинальные проявления. Так в случае применения лекарственных препаратов off label частота развития аллергической реакции отмечалась в 7,0 % случаев, а желудочно-кишечные проявления — в 31,7 % случаев, при использовании препаратов по инструкции частота развития

аллергических реакций составила 10,3 %, а гастроинтестинальных проявлений — 17 %. Таким образом частота развития нежелательных побочных реакций при использовании препаратов off label в 1,4 раза выше, чем при использовании лекарственных средств по инструкции ($p < 0,05$).

Таким образом использование лекарственных средств по off label назначениям без учета фармакодинамических и фармакокинетических свойств в периоде новорожденности приводит к удлинению сроков лечения, увеличению частоты использования дополнительных методов обследования и возрастанию частоты встречаемости неблагоприятных побочных реакций. Все это оказывает значительное влияние на течение основного заболевания, его исходы, и приводит к удорожанию медицинской помощи.

Из всего вышесказанного следует, что в практике врача-неонатолога предпочтение следует отдавать назначению лекарственных препаратов согласно их инструкции, а изучение возрастных ограничений, способов дозирования, путей введения и длительности терапии должно проводиться в рамках клинических исследований. Все это важно для повышения эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота использования препаратов, назначенных off label для лечения инфекции мочевыделительных путей у новорожденных, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г., составляет 51 %.

2. Частота развития неблагоприятных побочных реакций при использовании ЛС, назначенных off label у новорожденных, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г., в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем при лечении ЛС с соблюдением инструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Х. Аушева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (2008).
2. Л. В. Войнова, С. К. Зырянов, К. Г. Гуревич и др., *Материалы V российского форума "Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний"*, Санкт-Петербург (2011), сс. 52 – 53.
3. И. Р. Егорова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Томск (2010).
4. С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов, *Мед. технол. Оценка и выбор*, № 2, 37 – 41 (2011).
5. А. С. Колбин, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Санкт-Петербург (2006).
6. Т. Г. Кулагина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Иваново (2005).
7. И. Н. Лупан, М. Ф. Носаль, О. М. Уланова, *III Конгресс педиатров-нефрологов России*, Санкт-Петербург (2003), сс. 128 – 129.
8. Л. Д. Панова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Уфа (2010).
9. С. А. Рачина, А. С. Белохвостова, Л. П. Жарнова и др., *Педиатр. фармакол.*, 4(7), 56 – 60 (2010).

Таблица 4. Сравнение частоты использования лабораторных и инструментальных методов обследования при инфекции мочевыделительных путей в период новорожденности у детей, находившихся на лечении в инфекционном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского с 01.01.2014 по 31.12.2014 г.

Лабораторные и инструментальные обследования	Off label назначения лекарственных средств	Назначение лекарственных средств по инструкции
Койко-день	13,3 ± 6,1	9,7 ± 3,0*
Общий анализ крови	3,5 ± 1,6	2,6 ± 1,1*
Общий анализ мочи	3,8 ± 1,7	3,2 ± 1,7*
Моча по Нечипоренко	1,9 ± 1,7	1,4 ± 1,3*
Биохимия крови	2,1 ± 1,4	1,5 ± 0,8*
Прокальцитонин	1,0 ± 0,8	0,7 ± 0,3*
Коагулограмма	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,1*
Посев мочи	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,6*
ПЦР крови	0,7 ± 0,6	0,5 ± 0,3*
Посев крови	0,8 ± 0,5	0,4 ± 0,2*
ПЦР крови	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,3*
Люмбальная пункция (цитоз + посев + ПЦР)	1,0 ± 0,6	0,5 ± 0,2*
УЗИ почек, мочевого пузыря	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,4*
Рентген органов грудной клетки	1,0 ± 0,9	0,6 ± 0,6*
Консультации специалистов	1,7 ± 1,4	1,2 ± 1,2*

* $p < 0,05$, достоверные различия между группами.

10. W. Bonadio, G. Maida, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **33**(4), 342 – 344 (2014).
11. B. Coban, N. Ülkü, H. Kaplan, et al., *Türk Pediatri Ars.*, **49**(2), 124 – 129 (2014).
12. S. Conroy, I. Choonara, P. Imgiaciatore, et al., *Brit. Med. J.*, **320**, 79 – 82 (2000).
13. I. Levy, J. Comarsca, M. Davidovits, et al., *Pediatric Nephrology*, **24**, 527 – 531 (2009).
14. X. Liu, Y. Wang, F. Shao, et al., *Chin. Med. J. (Engl.)*, **127**(2), 399 – 400 (2014).
15. J. McInture, S. Conroy, I. Choonara, *Arc. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.*, **80**, 142 – 145 (2003).
16. C. P. O'Donnell, R. J. Stone, C. J. Morley, *Pediatrics*, **110**, 52 (2002).

Поступила 01.10.15

OFF-LABEL DRUG USAGE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION OF NEWBORNS

O. A. Shulakova^{1*}, S. K. Zyryanov², and K. G. Gurevich³

¹ Moscow City Children Clinical Hospital No. 9, Shmitovskii proezd 29, Moscow, 123317 Russia

² Pirogov Russian State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

³ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473 Russia

* e-mail: Shylakova@gmail.com

Infectious pathology in the neonatal period is of the leading causes of neonatal morbidity and mortality. Urinary tract infection occurs in 23% of all infectious diseases. The treatment of infectious diseases mainly employs eradication therapy, mostly with anti-bacterial drugs. In practice, the therapy of infants frequently employs prescribing off-label drugs (cephalosporins 1 and 4 generation, macrolides, carbapenem, sulfonamides), which extends the duration of therapy on the average by 37.1% and increases the incidence of adverse reactions on the average by 11.4%. We believe that neonatologists should use drugs in accordance with prescription labeling. Elucidation of age-related restrictions, dosing, administration ways, and therapy duration must be carried out in the framework of clinical investigations. This is important for increasing the efficacy and safety of practical drug therapy.

Keywords: urinary tract infection; drug therapy; off-label drug prescription; newborns; adverse drug reactions.