

**Этические вопросы
применения лекарственных
средств в педиатрической
практике. Педиатрический
формуляр**

Е.И. Алексеева, Л.С. Намазова

ГУ НЦЗД РАМН 27.06.07.

**Основная проблема
фармакотерапии в педиатрии –
безопасность лекарственных
средств!**

Основные проблемы применения лекарственных средств в педиатрии

- Около **20% детей** получают **долго-временную** медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний
- Все зарегистрированные препараты проходят тщательное тестирование до регистрации, однако далеко **не все лекарства** исследуются у детей

Основные проблемы применения лекарственных средств в педиатрии

- **Более 50% назначаются нерационально**
- **50% пациентов неправильно их применяют**
- **10% всех госпитализаций связано с побочным действием лекарств**
- **70-80% лекарств, применяемых в педиатрии, не прошли клинические исследования (КИ) у детей**

Положение в России

- Клинические исследования с участием детей начались в 2004 году, но остаются пока единичными
- Отсутствует государственная поддержка клинических исследований в педиатрии
- Врачи и участники КИ сталкиваются с некорректными и непрофессиональными действиями сотрудников региональных прокуратур, так называемых «региональных этических комитетов», департаментов здравоохранения

Основные проблемы применения лекарственных средств в педиатрии

- В педиатрии широко применяется практика назначения **OFF LABEL (нелицензированные препараты)**
 - Специальные клинические исследования лекарственного препарата **у детей не проводились**
 - Режим дозирования **у детей строго не определен**
 - **Решение** о назначении препарата **принимается врачом**
 - **Предполагается**, что препарат более эффективен / безопасен, чем разрешенные к применению у детей

Практика применения нелицензированных лекарств («Label-off») в педиатрии

- **90%** лекарств назначаются новорожденным
- **45%** лекарств назначаются в стационаре
- **10-20%** лекарств назначаются амбулаторно

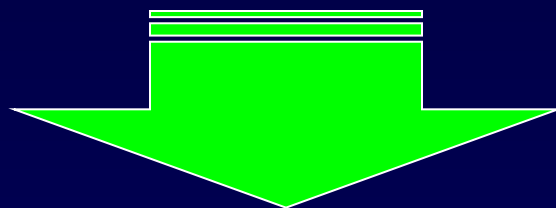
Отсутствует информация о долговременной эффективности, редких и отсроченных нежелательных явлениях

Что означает LABEL-OFF для пациента

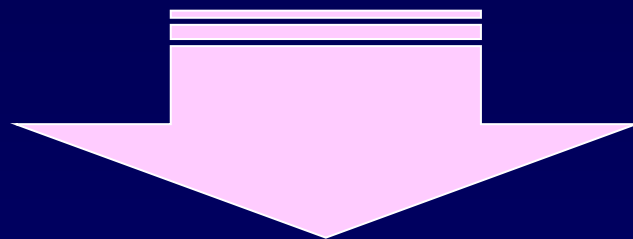
- Пациент участвует в исследовании, в котором **НЕТ**
 - единого протокола исследования
 - одобрения Этическим Комитетом
 - формальных механизмов сбора и анализа данных
 - механизмов представления результатов третьим лицам

Последствия применения препаратов LABEL-OFF

Нерациональное использование ЛС



Развитие осложнений, прогрессирование
болезни



Дискредитация лекарственных препаратов

Основные варианты нерационального использования ЛС

- **Назначение и использование чрезмерного (избыточного) количества ЛС (полифармация/полипрагмазия)**
- **Ненадлежащее использование antimicrobных средств**
- **Избыточное использование инъекционных ЛС**
- **Назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине**

Основные варианты нерационального использования ЛС

- Самолечение

Основные варианты нерационального использования ЛС

- Назначение и использование чрезмерного (избыточного) количества ЛС (полифармация/полипрагмазия)
- Ненадлежащее использование антимикробных средств
- Избыточное использование инъекционных ЛС
- Назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине
- Назначение «старых» разрешенных, но токсичных и недостаточно эффективных ЛС, отказ от назначения новых эффективных препаратов

Иммунодепрессанты, разрешенные у детей

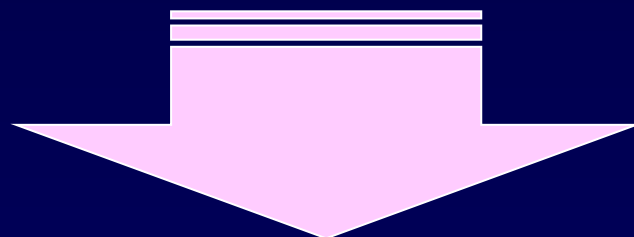
- Плаквенил, делагил (малоэффективны)
- Соли золота (ограниченно эффективны. Токсичны)
- Сульфасалазин (Эффективен при спондилоартрите)
- Д-пеницилламин (ограниченно эффективен при склеродермии)
- Циклоспорин (эффективен при отдельных вариантах ювенильного ревматоидного артрита, волчаночном нефрите. Токсичен у подростков)
- Метотрексат (эффективен при нетяжелом ЮРА в нецитостатических дозах; при тяжелом ЮРА - в цитостатических дозах; при дерматомиозите. Токсичен)
- Азатиоприн (эффективен при волчанке. Не эффективен при артритах)
- Меркаптопурин (не эффективен. Токсичен.)
- Циклофосфамид (Эффективен при системных поражениях соединительной ткани. Не эффективен при артритах. Токсичен)

Лекарственные препараты, не разрешенные у детей

- Лефлуномид (высоко эффективен при ревматоидном артрите взрослых. Мало токсичен)
- Инфликсимаб (высоко эффективен при ревматоидном артрите взрослых. Мало токсичен)
- Ритуксимаб (высоко эффективен при ревматоидном артрите взрослых. Мало токсичен)
- Микофенолата мофетил (Высоко эффективен при системной красной волчанке у взрослых. Мало токсичен)
- Все гипотензивные препараты (блокаторы ангиотензин превращающего фермента, адrenoблокаторы)
- Селективные нестероидные противовоспалительные препараты ЦОГ 2 – ингибиторы (мелоксикам, целекоксиб)
- Все препараты для лечения остеопороза (кальцитонин лосося, алендроновая, ибандроновая кислота).
- Блокаторы водородной помпы для лечения гастропатий (рабепразол, эзомепразол)
- Все средства, влияющие на систему свертывания крови (фраксипарин, алпрстадил и др.)

Что означает LABEL- OFF для педиатрии

**Медленное внедрение
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ методов
лечения**



“... это игра в рулетку со здоровьем ребенка”.

Kedge Martin, UK, 2004

Пути решения проблем применения лекарственных препаратов в педиатрии

- Законодательство должно поощрять проведение хорошо-спланированных, надлежащим образом организованных, этически-оправданных клинических исследований с участием детей
 - новых препаратов
 - длительно применяющихся лекарств, не имеющих «детских» показаний к применению

Пути решения проблем применения эффективных препаратов в педиатрии

Клинические исследования в
педиатрии и создание
педиатрического формуляра

Позиция ВОЗ

- В июле 2007 г. ВОЗ выпускает 2 резолюции, которые поощряют государства (и фирмы-производители) способствовать проведению КИ у детей!

Клинические исследования у детей: 3 точки зрения

- 1. Дети не могут выразить своего отношения к исследованию, поэтому являются уязвимой категорией, которая не должна участвовать в КИ**
- 2. Родители больных детей не могут понять информированное согласие и принять осознанное решение**
- 3. Это плохо при любых обстоятельствах**

Однако, при отсутствии КИ, маленькие пациенты получают нелегализованные препараты и, по сути, становятся участниками неофициальных неконтролируемых КИ

Отношение родителей к участию их детей в клинических исследованиях

- родители обычно позитивно относятся к участию в КИ, особенно если ребенок серьезно болен (в 70% решение об участии в КИ принимается матерью)**
- Причины:**
 - доступ к лучшей медицинской помощи**
 - большее внимание к ребенку со стороны врача**
 - участие родителей в оценке эффективности нового препарата (ежедневное мониторирование показателей, бальные шкалы, вопросники и т.д.)**
 - ощущение, что делается все возможное, чтобы обеспечить ребенку наилучшее возможное лечение**

Отношение детей к участию в клинических исследованиях

– дети обычно позитивно оценивают участие в КИ:

- альтруизм – польза для сверстников, больных этим же заболеванием**
- ощущение избранности – больше знают о своем заболевании и его лечении**

Потенциальные проблемы проведения КИ с участием детей

- Дискомфорт ребенка, особенно вследствие инвазивного лечения или процедур
- Неудобство (временные затраты, нарушение повседневной активности)
- Финансовые затраты (проезд, питание)
- Известные и неизвестные нежелательные явления
- «Зачем все это, если существующие препараты достаточно эффективны?»
- Недостаток текущей информации
- Недостаток информации о результатах завершённых исследований

Каким образом изменить отношение к клиническим исследованиям в педиатрии?

- Обеспечение доступа к информации о проводящихся и предстоящих КИ
- Принятие документов, касающихся компенсации времени и затрат родителей, связанных с участием в КИ
- Проведение КИ в контакте с семьей (а не только матерью)

Каким образом изменить отношение к клиническим исследованиям в педиатрии?

- **Адекватное информирование родителей**
 - участие в КИ не приводит к излечению болезни
 - вся значимая информация о завершенных и проводящихся исследованиях должна быть своевременно предоставлена
- **Убеждение врачей, непосредственно не участвующих в КИ, поощрять участие в них пациентов**
- **Формирование общественного мнения (целесообразность и польза от участия в КИ)**

Пути решения проблем применения эффективных препаратов в педиатрии

Клинические исследования в
педиатрии и создание
педиатрического формуляра

Роль педиатрического формуляра в России

- руководство, содержащее информацию о рациональном использовании тщательно отобранных наиболее эффективных и безопасных ЛС
- национальный стандарт отбора и рационального использования ЛС в педиатрической практике
- точная, современная и непредвзятая информация о ЛС, которая позволяет нейтрализовать агрессивное коммерческое продвижение и рекламу ЛС
- национальный консенсус в области правильного применения ЛС

Цели создания формуляра

- Способствовать надлежащему использованию наиболее безопасных, эффективных и высококачественных ЛС
- Способствовать отказу от вредных, неэффективных и некачественных ЛС
- Способствовать эффективному расходованию средств на ЛС
- Повысить доступ пациентов к жизненно важным ЛС
- Формуляр должен быть доступен в момент оказания медицинской помощи

Проблемы при создании педиатрического формуляра

- Мало доказательных исследований у детей
- Многие ЛС не зарегистрированы для применения у детей
- Отсутствие детских форм у большинства лекарственных средств

Мероприятия по повышению рационального использования ЛС

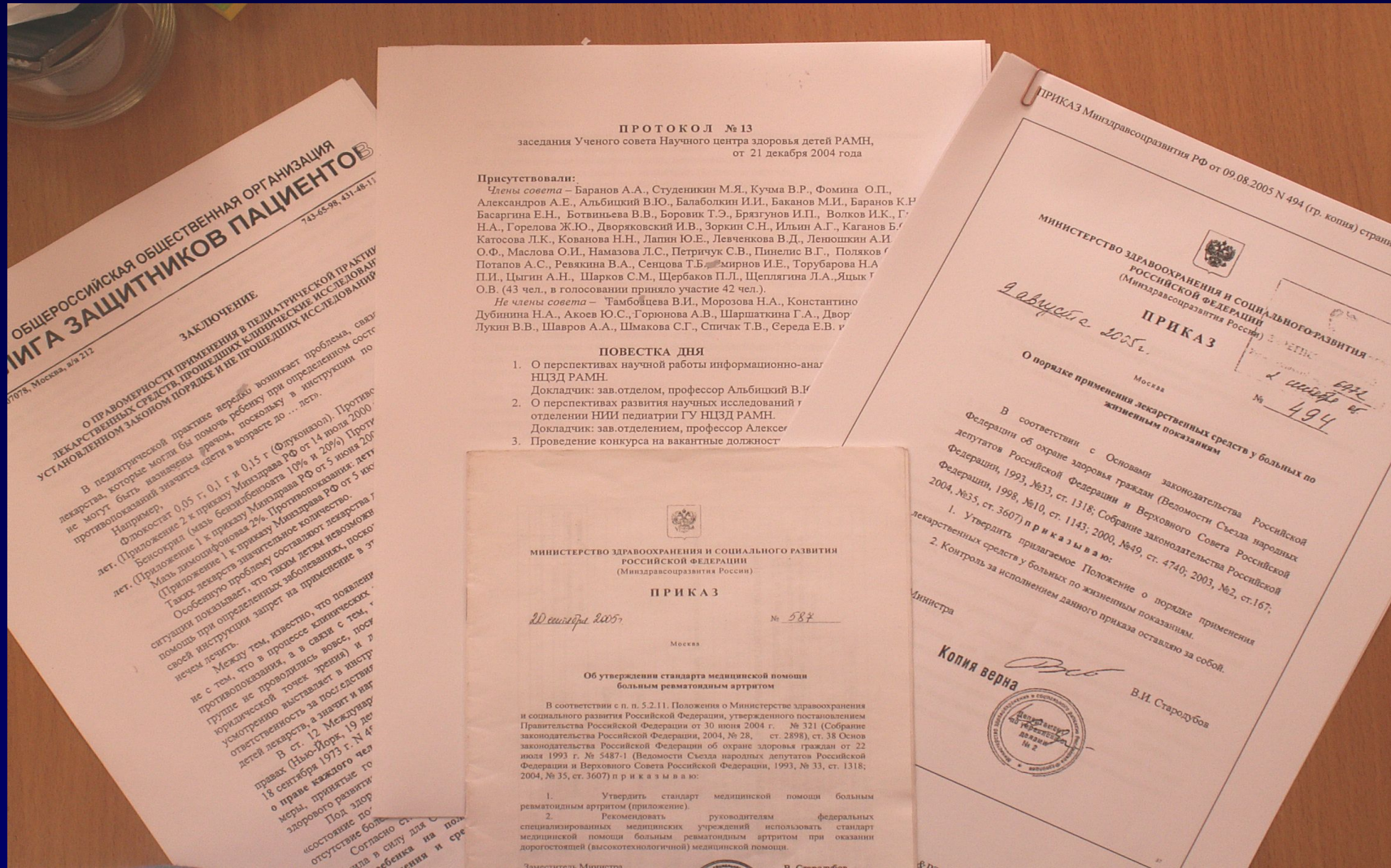
- **Наличие Национального органа, координирующего применения ЛС**
- **Перечни жизненно важных ЛС, основанные на данных доказательной медицины**
- **Создание, внедрение и обновление клинических рекомендаций**

Мероприятия по повышению рационального использования ЛС

(продолжение)

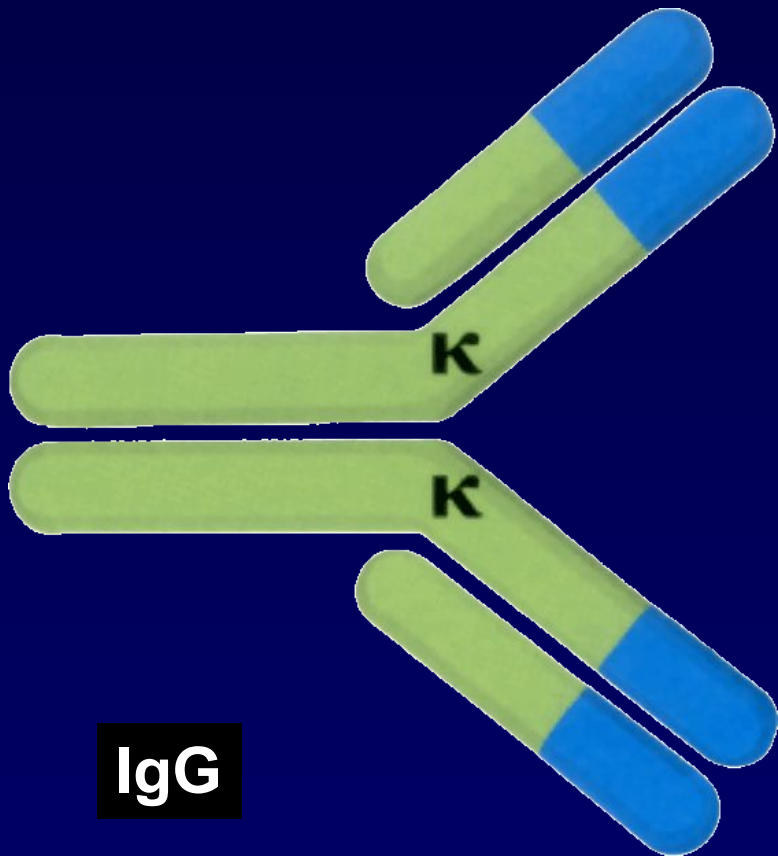
- **Обязательное непрерывное повышение квалификации педиатров**
- **Независимая информация о ЛС**
- **Жесткое регулирование в области лекарственного обеспечения**
- **Обучение родителей правильному использованию ЛС**

Нормативная база для назначения лекарственных препаратов «off label» в педиатрии



Современные противоревматические препараты (моноклональные антитела)

Биологические агенты получены
генно-инженерным путем



IgG

Инфликсимаб
моноклональные антитела
к ФНО - альфа

Ритуксимаб
моноклональные антитела
к В-лимфоцитам

- Каждый ребенок заслуживает наилучшего лечения, а задача врача заключается в том, чтобы предоставить это лечение

(Конвенция о правах ребенка)