



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13>



## К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике

Григорьев К. И., Харитонов Л. А.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ул. Островитянова, 1, 117997, Россия

**Для цитирования:** Григорьев К. И., Харитонов Л. А. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13

**Григорьев Константин Иванович**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

**Харитонova Любовь Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей

### Резюме

Ошибки в назначении фармакологических препаратов остаются распространенным явлением в детской, включая гастроэнтерологическую, практике. Определенная роль принадлежит ненадлежащему качеству оказания медицинской помощи и врачебным ошибкам. Типичные ошибки, которые рассматриваются в судебной практике: полипрагмазия, ошибки в дозировке, применение лекарственных средств вне инструкции (off-label) и т.д. Рассматриваются случаи нерационального применения лекарственных средств. До сих пор в амбулаторных условиях до 50% случаев назначение антибиотиков детям признается неоправданным. Агрессивное продвижение лекарств на фармацевтическом рынке усугубляет проблемы нерационального использования лекарств. При смене докторов часто отсутствует преемственность в лечении больного ребенка, как результат могут возникать ошибки в технике назначения лекарственных средств. Для лечения многих болезней детского возраста, особенно в неонатологии, нет специальных педиатрических препаратов и конкретных детских форм, что вынуждает медицинских работников идти на риск, назначая препараты с неустановленной безопасностью и сомнительной эффективностью. Не решены полностью проблемы лекарственного обеспечения в педиатрии и применения лекарственных средств off-label. Подпитывает проблему недостаток лекарственных средств, имеющих официальное разрешение для использования в детской практике.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, детские лекарственные формы, педиатрия, off-label назначения, врачебные ошибки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13>

## On the issue of efficacy and safety of prescription of pharmacological agents in pediatric practice

L. A. Kharitonova, K. I. Grigoriev

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str. Moscow, 117997, Russia

**For citation:** Kharitonova L. A., Grigoriev K. I. On the issue of efficacy and safety of prescription of pharmacological agents in pediatric practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 5–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13

**Konstantin I. Grigoriev**, doctor of medical sciences, professor of department of pediatrics with infectious diseases; *Scopus Author ID: 56848239000*

**Lyubov A. Kharitonova**, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, doctor of medical sciences, professor; *Scopus Author ID: 7004072783, ORCID: 0000-0003-2298-7427*

### Summary

Errors in prescribing pharmacological drugs remain common in pediatric practice. A certain role belongs to the inadequate quality of medical care and medical errors. Typical errors that are considered in judicial practice: polypharmacy, errors in dosage, use of medicines outside the instructions (off-label), etc. Cases of irrational use of medicines are considered. Until now, in outpatient settings, up to 50% of cases, prescribing antibiotics to children is recognized as unjustified. Aggressive promotion of medicines in the pharmaceutical market exacerbates the problems of irrational use of medicines. When changing doctors, there is often no continuity in the treatment of a sick child, as a result, errors in the technique of prescribing medicines may occur. For the treatment of many diseases of childhood, especially in neonatology, there are no special pediatric drugs and specific pediatric forms, which forces medical professionals to take risks by prescribing drugs with unknown safety and questionable efficacy. The problems of drug supply in pediatrics and the use of off-label drugs have not been completely resolved. Fueling the problem is the lack of drugs that have official approval for use in pediatric including gastroenterological, practice.

**Keywords:** pharmacotherapy, pediatric dosage forms, off-label prescriptions, medical errors.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Ошибки в назначении фармакологических препаратов – распространенное явление в практике оказания медицинской помощи населению. Ненадлежащее оказание медицинской помощи как «молчаливая эпидемия» уже давно превратилось в важнейшую научно-практическую проблему не только для медицинских работников, но и специалистов в области медицинского права [1]. Печально, но в результате «фармакологических» ошибок гибнут дети. За рубежом существует серьезная статистика. Так, по данным Национального комитета здравоохранения Финляндии, от ошибок врачей в стране ежегодно погибают до 1700 пациентов, среди них и дети. А ведь это страна с населением в 5,5 млн человек и благополучной системой здравоохранения.

Проблема безусловно касается и России. Из года в год растет количество поступающих в Следственный Комитет Российской Федерации (СК РФ) обращений пациентов и их родственников, связанных с ненадлежащим качеством оказания медицинской помощи и врачами ошибками. Повышается количество уголовных дел и обвинительных заключений против медицинских

работников. Так, за 2018 г. – из 2229 возбужденных уголовных дел было окончено 1837, из них направлено в суд с обвинительным заключением 265 уголовных дел. Обвинение снято всего с 21 медицинского работника [2]. Уголовные дела возбуждаются для установления причинно-следственной связи между организацией лечебного процесса (действиями медицинских работников) и наступившими неблагоприятными последствиями для пациента. К сожалению, имеется немало случаев, когда факты наличия ошибки подтверждаются.

Знания о возможных причинах и условиях совершения «фармакологических ошибок» являются основой профилактики и принятия соответствующих мер к недопущению и повторению подобных эпизодов. «Тот, кто владеет информацией – владеет миром». Н. Ротшильд высказал эту мысль, заработав огромные деньги на знании результатов битвы при Ватерлоо.

Законодательная база РФ в отношении «фармацевтических ошибок» состоит из Федеральных законов, постановлений Правительства, приказов Министерства здравоохранения, где прописаны правовые положения, соблюдение которых

позволяет обосновать медицинские назначения и избежать усмотрения в действиях медицинских работников врачебной ошибки. Уголовный кодекс РФ содержит ст. 109 УК РФ ч. 2 («причинение смерти по неосторожности»). Суровая статья, наказание предусматривает ограничение свободы на срок до трех лет. Наиболее типичные ошибки, которые приводят к ее использованию в судебной практике: полипрагмазия, ошибки в дозировке, применение лекарственных средств вне инструкции (*off-label*) и т.д.

Регулирует вопросы оказания медицинской помощи на практике Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в ред. от 22.12.2020; с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021). Пункт 4 ст. 10 этого документа устанавливает, что доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Проблема заключается в том, что по многим болезням не утверждены/перутверждены ни стандарты, ни порядки оказания медицинской помощи. В ряде случаев приходится руководствоваться клиническими рекомендациями, а при их

отсутствии – учебной и научной специальной литературой. Когда отсутствуют инструменты правового регулирования оказания медицинской помощи, то уязвимыми остаются как медицинские работники, так и пациенты. Вместе с тем следует указать, что понятие «ненадлежащее оказание медицинской помощи (услуги)» также не имеет четкого юридического определения [3].

В некотором плане пациенты защищены лучше врача. Следует обращать внимание и тому, кто «защищает» права пациента. Есть коммерческие организации, определенная категория людей, для которых «врачебные ошибки» – это способ заработка. Им явно выгодно, чтобы таких случаев было больше.

В связи с этим подчеркнем роль качественного ведения медицинской документации. Все назначения должны быть обоснованными и оформлены должным образом с отражением в медицинской карте пациента. В противном случае медицинский работник лишается средств правовой защиты в ходе судебного разбирательства, его действия могут быть расценены как юридически несостоятельные, а с точки зрения медицинской практики – дефектными.

## Полипрагмазия

Считается ведущей причиной ятрогений в детской практике. Полипрагмазию связывают с негативными последствиями для здоровья детей и увеличением экономических затрат. Адекватная оценка распространенности полипрагмазии как масштабного явления для российской детской популяции из-за малочисленности исследований затруднена [4].

Клинически полипрагмазия грозит снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) из-за опасных взаимодействий при назначении сразу нескольких лекарственных средств, не считая значительного увеличения расходов на цели лечения [5].

Под «полипрагмазией»/«полифармацией» подразумевают одновременное назначение больному пяти и более лекарственных препаратов [6]. Хотя назначение даже 2-х препаратов при определенных условиях в течение одного дня тоже может быть избыточным и приводить к отрицательным последствиям. Следуя приказам Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю клиническая фармакология» (пункт б) и от 14.01.2019 № 4н № «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», одномоментное назначение больному > 5 наименований лекарственных препаратов или > 10 наименований при курсовом лечении проводится только с участием врачебной комиссии, а больного следует направлять на консультацию к клиническому фармакологу. Вероятность развития нежелательных

лекарственных реакций имеет прямую корреляцию с количеством назначаемых препаратов.

Другая причина – тактические ошибки, связанные с назначением лечения. Наиболее типичные – нерациональное применение антибактериальных средств. В амбулаторных условиях до 50% случаев назначение антибиотиков детям признается неоправданным [7]. В детской гастроэнтерологии ошибкой чаще всего является одновременное назначение нескольких антисекреторных препаратов. Зачастую назначают малоэффективные, устаревшие препараты, иногда даже взаимоисключающие друг друга. Только на непрофессионализм врачей это списать трудно; часто у них нет обновленной информации.

Наибольшее количество НЛР на антибиотики отмечается у детей грудного, дошкольного и дошкольного возраста. В качестве «виновников» на первом месте бета-лактамы антибиотики и противотуберкулезные препараты, при этом в структуре серьезных НЛР преобладали поражения кожи и ее производных, чуть реже – «основные поражения организма в целом»: анафилактический шок, отеки, нарушения со стороны печени и желчных путей.

Особое значение нерациональная антибиотикотерапия приобрела в период пандемии, вызванной SARS-CoV-2. Антибактериальные препараты неактивны в отношении вирусов, в том числе в отношении возбудителя COVID-19. COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [8].

В последние годы зафиксировано большое количество отравлений назальными сосудосуживающими препаратами у детей дошкольного и школьного возраста. Интоксикации этими препаратами

занимают ведущее место среди острых интоксикаций у детей. Причины отравлений во многом связаны с физиологическими особенностями детей – короткий интервал между терапевтической и токсической дозой, несовершенство в механизмах высвобождения адреномиметиков из связи с адренорецептором, недостаточная активность ферментов, инактивирующих катехоламины [9].

Наряду с этим острые отравления нафазолином (нафтизин, санорин) происходят из-за невнимательности и халатности родителей, не считающих нафтизин и другие антиконгестанты серьезными лекарственными средствами. Применение нафазолина разрешено для детей старше 2 лет. Подчеркнем, что для детей в возрасте от 2 лет до 6 лет необходимо использовать 0,025% раствор нафазолина. Поэтому важным аспектом работы

педиатров и медицинской сестер является предупреждение родителей об использовании препарата только в соответствии с инструкцией и в концентрации, разрешенной для применения с учетом возраста и массы тела ребенка [10].

Острые респираторные вирусные инфекции – самый частый повод назначения лекарственных препаратов, хотя существующие клинические рекомендации указывают, что при неосложненных формах течения для лечения требуются лишь адекватная гидратация, элиминационная терапия, возможно жаропонижающие препараты внутрь и сосудосуживающие препараты в нос. Тем не менее, по статистике при вирусных инфекциях часто назначаются антибиотики, муколитики, антигистаминные препараты, не обоснованные клиническими рекомендациями.

## Мультиморбидность

В педиатрии, особенно в неонатологии, проблема мультиморбидности встречается не реже, чем в гериатрической практике. Если следовать логике, что лечить надо все заболевания, ребенок может получать несколько препаратов в отношении каждого из сопутствующих заболеваний. Не так давно профессор С. О. Ключников [11] провел анализ 378 случайно выбранных педиатрических амбулаторных карт, который показал, что дети 1-го года жизни в среднем имеют 4,5 нозологических формы, от 1-го до 3-х лет – 7,8, а в возрасте 7 лет – до 9,8 болезней. В связи с этим возникает повышенная медикаментозная нагрузка на ребенка.

В подавляющем большинстве люди склонны корректировать назначения врача, ориентируясь на интернет и телевидение. Результатом может явиться применение лекарственных средств с разными торговыми названиями, но одним и тем же действующим веществом или ненужная замена одного препарата другой. Иногда это происходит вследствие «советов» провизоров/работников аптек, которые, естественно, не несут юридической ответственности за устные рекомендации. Довольно часто в аптеке советуют комплексные препараты в нос при неосложненном рините. Например, сочетание туаминогептана (сосудосуживающий эффект) и ацетилцистеина (муколитический эффект) в одном флаконе имеется практически в каждой домашней аптечке. Между тем местный муколитический эффект необходим при длительном мукостазе, что сопровождает хронические заболевания дыхательных путей, а при простом рините для удаления содержимого из полости носа достаточно промывания солевым раствором. Туаминогептан входит в список запрещенных препаратов Всемирного антидопингового комитета как стимулятор, что может иметь тяжелые последствия для детей-спортсменов в период соревнований [3]. Самолечение – остается одной из ведущих причин «фармакологических ошибок», причем

в большинстве случаев стыдливо скрываемая. Родители вместе с препаратами, назначенными лечащим врачом, легко используют привычные «домашние» лекарственные средства.

Примером решения проблемы коморбидности служит выделение метаболического синдрома (МС), который характеризуется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, причина которых инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией и атерогенной дислипидемией (повышение триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности). По существу, в МС включены ведущие по важности факторы, имеющие общую патогенетическую основу, каждый из которых в отдельности или в совокупности с другими, оказывает влияние на риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременная верификация МС имеет огромное профилактическое значение, так как МС далеко не редкость в детском возрасте [12].

В стране работают разные виды лечебных учреждений, которые не всегда координируют свою деятельность между собой. В современных условиях пациенты могут посещать как государственные учреждения разного уровня, так и частные клиники. Только немногие из них выполняют прямую обязанность о преемственности в лечении, считают необходимым знакомить лечащего врача о ранее полученном лечении и всеми итогами обследования. В результате могут возникать ошибки в технике назначения лекарственных средств.

Современный фармацевтический маркетинг – агрессивное продвижение лекарств на фармацевтическом рынке – усугубляет проблемы нерационального использования лекарств. Для полноценной работы нужно, наконец, покончить с фармпиратством! В процессе рыночных преобразований наша страна столкнулась с лавинообразным увеличением масштабов теневой экономики и подделками.

## Проблемы лекарственного обеспечения в педиатрии

Очень серьезно меняются наши подходы к применению ЛС в связи с эволюцией взглядов на этиологию и патогенез того или иного заболевания. Веяния перемен в течение последнего десятилетия коснулись многих заболеваний детского возраста. Для педиатров старой школы очень значимой кажется смена парадигмы в отношении витамина D и путей профилактики рахита, а теперь и множества других заболеваний – сахарного диабета, желчнокаменной болезни, когнитивных расстройств, инфекций, онкологических и аллергических заболеваний. В 2018 году в США появился новый препарат для лечения витамин-D-резистентного рахита, созданный на основе моноклональных антител (бурсумаб; Крисвита®).

Даже не эволюция, а революция постигла наши представления на этиопатогенез атопического дерматита (АтД) как снижение барьерной функции кожи [13]. Открытие роли филаггрина в поддержании гидратации рогового слоя путем образования при его распаде компонентов увлажняющего фактора, а также обнаружение генетического дефекта синтеза филаггрина из-за мутаций в гене FLG существенно усилили наше понимание необходимости восстановления нарушенных механизмов эпидермальной защиты у больных Ат Д.

В рутинной работе могут быть допущены достаточно грубые неточности, касающиеся не только доз, 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 Хето V с воздушным фильтром и колпачком для защиты от контаминации [14]. В лечение детей с гемофилией, помимо использования эффективных препаратов факторов

свертывания крови (Коагил-VII®, Октофактор®, Иннонафактор®), решается проблема «затрудненного венозного доступа» [15].

У детей, как правило, развиваются такие же нежелательные побочные эффекты, что и у взрослых пациентов. В детской популяции риск их развития при приеме определенных препаратов значительно выше вследствие различий фармакокинетики и возможного влияния лекарств на рост и развитие. Дети раннего возраста подвергаются высокому риску случайного отравления, когда они находят и проглатывают витамины или лекарственные препараты ухаживающих за ними взрослых. Младенцы также подвергаются риску токсического действия лекарственных средств, используемых взрослыми; интоксикация может развиваться пренатально, при воздействии препарата через плаценту, или постнатально, при воздействии через грудное молоко. Все начинается с периода беременности, еще до рождения ребенка. Существуют серьезные ограничения для беременных, чтобы избежать негативного воздействия лекарств на плод. Некоторые препараты противопоказаны кормящим матерям) или при контактах с кожей ухаживающих за ними взрослых в случае применения топических препаратов (например, скополамин от укачивания, малатион от педикулеза, димедрол от отравления ядовитым плющом).

Отмечены случаи тяжелых нежелательных явлений, в том числе смертельные исходы, у детей, получавших безрецептурные препараты против кашля и простуды, содержащие некоторые комбинации антигистаминных препаратов, симпатомиметических деконгестантов и противокашлевой декстрометорфан. Такие препараты нельзя применять без назначения педиатра детям младше 4 лет.

## Применение лекарственных средств off-label

Широкое *off-label* применение лекарственных средств и назначение нелегализованных препаратов в педиатрии – еще одна актуальная проблема практического здравоохранения. Чаще всего назначения с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению касаются терапии респираторных заболеваний у детей и лечения пациентов в возрасте, для которого назначаемый препарат не рекомендован [16]. У детей, получавших назначение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, значимо выше риск развития и частота НЛР.

С этической точки зрения предлагать пациенту в чрезвычайных обстоятельствах пройти экспериментальный курс лечения препаратом не по указанным в инструкции показаниям и вне рамок клинических исследований может быть допустимо, при наличии следующих условий: для лечения данного заболевания другие препараты с доказанной эффективностью отсутствуют; немедленно начать

клиническое исследование невозможно; пациент или его законный представитель дал осведомленное согласие. Последний актуальный пример – лечение COVID-19. По – существу, до сих пор ни один лекарственный препарат не признан безопасным и эффективным средством, тем более для детской практики. Хотя по ряду лекарственных средств для этой цели уже проводятся клинические исследования.

Ситуация использования лекарств *off-label* у детей решается благодаря публикациям о педиатрическом опыте с различными лекарствами *off-label* в виде научных статей, обсуждений на научных конференциях, обычно по результатам открытых наблюдений. Принимая решение о назначении лекарств *off-label* ребенку, врачи должны быть уверены, что это единственный правильный шаг при условии наличия национального формуляра и национального перечня основных лекарственных средств [17].

Риск во благо, когда доктора идут на применение препаратов *off-label* – ответственный момент в лечении детей. Иногда это просто необходимо. Например, меропенем (антибиотик широкого спектра применяется у новорожденных с сепсисом, несмотря на официальное разрешение с 3 месяцев), ингибиторы АПФ однозначно помогают детям с врожденными пороками сердца, чтобы не допустить прогрессирования сердечной недостаточности и дожить до оперативного лечения (официально прием разрешен с 18 лет). В отделениях реанимации новорожденные получают до 90% «взрослых» препаратов. Хотя следует четко понимать, инструкция по медицинскому применению препарата является единственным документом, имеющим юридическую силу.

В четверти случаев одновременно регистрируется несколько видов “*off-label*” нарушений.

Хотя в ряде случаев применение лекарственных препаратов с нарушениями инструкции оправдано клинической ситуацией, но обычно преобладают “*off-label*” назначения, когда препараты, прежде всего антибиотики, необоснованно назначаются по незарегистрированному показанию, в нерациональной дозе и с нарушением кратности приема [18].

Помимо противомикробных препаратов, с нарушением предписаний утвержденных инструкций часто назначаются многие ингаляционные бронходилататоры, противосудорожные препараты и ингибиторы протонной помпы [19].

Подпитывает проблему недостаток лекарственных средств, имеющих официальное разрешение для использования в детской практике. Внедрение на фармацевтический рынок лекарственного препарата для детей требует проведения специальных клинических наблюдений/исследований на детской популяции. Такие исследования трудоемкие и финансово более обременительные, чем для взрослых. Всегда возникают вопросы по дизайну, медицинской этике, нужно проводить клинические испытания не просто у детей, а в различных возрастных группах. Особенности законодательства и регулируемые ограничения детского фармакологического рынка приводят к тому, что даже гиганты фарминдустрии не всегда заинтересованы в разработке и производстве лекарственных препаратов для детей. По статистике клинико-фармакологические исследования в популяции до 18 лет занимают лишь одну пятую долю (данные Национальных институтов здоровья США).

В отечественной практике мало используются специальные детские лекарственные формы, применяющиеся за рубежом: глоскеты (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.

Лекарственные формы для «взрослых» редко подходят для использования у детей, особенно в раннем возрасте, и как результат – недостаток детских лекарственных препаратов. В нашей стране данная проблема усугубляется отказом фармфирм проводить дополнительные клинические исследования для под- и периподтверждения эффективности лекарственных средств для детской практики. Отсюда многие препараты (маалокс, омепразол и др.), которые годами использовались в нашей стране, включая детей раннего возраста, неожиданно и безосновательно перешли в разряд запрещенных для педиатрической практики.

Несмотря на расширение знаний эффективности и безопасности применения у детей большого количества лекарственных средств, частота назначений препаратов *off-label* не только не снижается, но и прогрессивно растет. Внесение ограничений по возрасту в инструкцию к препарату, как правило, основано не на данных клинических исследований, а, наоборот, из-за того, что исследования в данных возрастных группах не проводились.

Для лечения 75% болезней детского возраста нет специальных педиатрических препаратов и конкретных детских форм, что вынуждает медицинских работников идти на риск, назначая препараты с неустановленной безопасностью и сомнительной эффективностью [20]. Особо тяжелая ситуация сложилась в неонатологии – до 90% лекарств не проходили никаких клинических исследований.

Не разрешенные к применению, в том числе находящиеся на рассмотрении в установленном порядке, лекарственные средства могут использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия, а для лечения лиц, не достигших возраста только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей.

## Служба клинической фармакологии

В крупных стационарах клинические фармакологи работают достаточно давно. В лечебных учреждениях развитых стран просто не станут применять многие препараты без постоянного мониторинга их концентрации в плазме крови, особенно это касается тех лекарственных средств, терапевтическая и токсикологическая концентрации которых очень близки. Например, врач

не имеет права назначать более чем на 3–5 дней аминогликозиды, если нет постоянного контроля за их содержанием в плазме крови. Такое же положение с антиритмиками, теофиллином, антиконвульсантами, сердечными гликозидами. В постоянном мониторинге нуждаются пациенты, получающие, витаминно-минеральные комплексы. К сожалению, в отечественной практике

постоянный мониторинг за концентрацией лекарственных препаратов в большинстве учреждений педиатрического профиля попросту проводить некому. За исключением токсикологических центров, подобной диагностической аппаратурой никто не обладает.

Очень актуальным остается сегодня вопрос стандартов лечения. Однако реально соответствовать им в полной мере может лишь узко ограниченное число крупных или превергилерованных лечебных учреждений. Остальные должны работать на уровне алгоритмов, когда врач из нескольких подходящих препаратов может выбрать оптимальный для данного пациента. По большому счету для каждого больного сегодня должны определяться фармакогенетические особенности его организма, и в соответствии с ними должна

строиться назначаемая ему терапия. Будем надеяться, что это дело недалекого будущего.

Пищевые продукты способны изменять фармакологическое действие лекарственных средств как в сторону усиления, так и ослабления. Это касается многих наиболее часто применяемых препаратов. Учет лекарственно-пищевых взаимодействий особенно касается препаратов, применяемых в детской гастроэнтерологии. Возможно как влияние лекарств на процессы всасывания основных пищевых ингредиентов в желудочно-кишечном тракте, так и пищи на фармакологические свойства лекарств. Имеют значение нарушения нутритивного статуса [21]. Эксперты и заинтересованные стороны выступают за интеграцию оценок лекарственного питания в процессе разработки препарата.

## Заключение

Рациональное использование лекарств касается не только вопросов приверженности (комплаентности) пациентов к лечению, «фармакологические» ошибки могут возникнуть на различных уровнях: на уровне врачей, выписывающих рецепт; фармацевтов, осуществляющих отпуск лекарств в аптеке; ухаживающих за больными детьми лицами.

Фармакотерапия в педиатрии существенно отличается от таковой у взрослых, а ключевые особенности фармакокинетики растущего организма обусловлены зависимостью от массы и/или площади поверхности тела. Дозы (и интервалы дозирования) отличаются вследствие возрастных изменений абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственных средств. Ребенок не может безопасно получить взрослую дозу препарата, а детская доза не пропорциональна взрослой дозе.

К возрастным особенностям фармакодинамики относится медленное созревание рецепторных систем у детей первых трех лет жизни, что является причиной снижения активности некоторых препаратов по сравнению с их активностью у взрослых больных. В отношении фармакокинетики, то в первую очередь снижено всасывание лекарственных препаратов при приеме внутрь.

Важным направлением научных исследований должно стать изучение физиологических особенностей, влияющих именно на биодоступность, распределение и экскрецию лекарственных средств, что особенно актуально для детей старше 1 мес жизни. Результаты таких исследований позволят сформулировать конкретные рекомендации по применению лекарственных средств у детей различного возраста и частично заменить отсутствием данных прямых клинических исследований в педиатрии [22].

Очень серьезным фактором, нарушающих безопасность применения фармсредств, является необычные условия их взаимодействия, прежде всего у новорожденных детей. Речь об изменении эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или

последовательном его применении с другим. Взаимодействие препаратов может приводить к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о нерациональных комбинациях. В основе потенциально опасных комбинаций лежит взаимодействие лекарств, приводящее к снижению безопасности фармакотерапии.

Если больному ребенку назначают 2 препарата, то вероятность развития нежелательных эффектов лекарственного взаимодействия составляет 3–5%, а если 10 – не менее 25%. Считается, что количество лекарственных средств, назначаемых новорожденным детям, не должно превышать трех, максимум четырех препаратов. Следует тщательно контролировать режим дозирования лекарств и состояние новорожденных детей, чтобы не допустить развитие опасных эффектов лекарственных взаимодействий.

«Off-label» назначения являются самостоятельным фактором риска развития нежелательных реакций. Система спонтанных сообщений является простым и доступным методом выявления и изучения проблем безопасности применения лекарственных препаратов у детей, в том числе возникающих при использовании лекарств «off-label» [18].

Большинство препаратов не имеют достаточной доказательной базы для применения у детей, но федеральное законодательство обеспечивает законодательные и нормативные полномочия для начала этих исследований. Следует признать факт отсутствия должной настороженности и недостаточный интерес российского медицинского сообщества к проблеме полипрагмазии у детей. До сих пор отсутствует необходимое внимание к проблемам обучения пациентов. Пациентам необходимо предоставить информацию, как лекарство действует в организме, каковы его побочные эффекты и ограничения фармакотерапии, а также о других возможностях лечения. Сразу возникает вопрос и о грамотности медицинских работников, своевременной и полноценной подготовки врачей-педиатров и среднего медицинского персонала.

## Литература | References

1. Sergeev Yu. D. Inadequate provision of medical assistance – the most important scientific and practical problem for the experts in the field of medical law. *Medical law: theory and practice*. 2016; 2(4): 13–19. (In Russ.)  
Сергеев Ю. Д. Ненадлежащее оказание медицинской помощи – важнейшая научно-практическая проблема для специалистов в области медицинского права. *Медицинское право: теория и практика*. 2016; Т. 2, № 2(4): 13–19.
2. Bastrykin A. I. Interaction between the Investigative Committee of the Russian Federation and the NMP. Materials of the VII Congress of the Union of the Medical Community “National Medical Chamber”. Moscow. October 7–8, 2019. <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=29283> (In Russ.)  
Бастрыкин А. И. Взаимодействие Следственного Комитета РФ и НМП / Материалы VII Съезда Союза медицинского сообщества «Национальная Медицинская Палата». 7–8 октября 2019. <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=29283>
3. Namazova-Baranova L. S., Zelenkova I. V., Gubanova S. G., et al. Irrational pharmacotherapy as one of the causes of medical errors. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2021;18(1):31–37. (In Russ.) doi:10.15690/pf.v18i1.2234  
Намазова-Баранова Л. С., Зеленкова И. В., Губанова С. Г., Пашков А. В., Наумова И. В., Эфендиева К. Е., Ганковский В. А. Нерациональная фармакотерапия как одна из причин врачебных ошибок. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):31–37. doi:10.15690/pf.v18i1.2234
4. Podporina M. A., Saprina T. V. The prevalence of polypharmacy in pediatric practice: a review of Russian studies. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16(34): 26–30. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–34–26–30  
Подпорина М. А., Саприна Т. В. Распространенность полипрагмазии в педиатрической практике: обзор российских исследований. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; Т. 16. № 34: 26–30. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–34–26–30
5. Lazareva N. B., Shikh E. V., Rebrova E. V., Ryazanova A. Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Current Pediatrics*. 2019;18(3):212–218. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v18i3.2039  
Лазарева Н. Б., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; Т. 18. № 3: 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039
6. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1): 230–234. doi: 10.1186/s12877–017–0621–2
7. Bakradze M. D., Tatochenko V. K., Polyakova A. S., et al. Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430. (In Russ.) doi:10.15690/pf.v13i5.1636  
Бакрадзе М. Д., Таточенко В. К., Полякова А. С., Чачина И. Л., Хохлова Т. А., Гадлия Д. Д., Рогова О. А. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):425–430. doi:10.15690/pf.v13i5.1636
8. Gorelov A. V., Nikolaeva S. V., Akimkin V. G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics of G. N. Speransky*. 2020; 99(6):57–62. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–57–62  
Горелов А. В., Николаева С. В., Акимкин В. Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 57–62. DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–57–62
9. Tulupov D. A., Fedotov F. A., Karpova E. P., Grabovskaya V. A. Modern aspects of the use of nasal vasoconstrictor and auxiliary drugs in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(2): 114–117. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2018–2–114–117  
Тулупов Д. А., Федотов Ф. А., Карпова Е. П., Грабовская В. А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018. № 2: 114–117. doi:10.21518/2079–701X-2018–2–114–117
10. Shilov V. V., Derevianko E. S., Al-Madhun A. I. Modern ideas about acute Naphazoline poisoning in children. Preventive medicine: a collection of conference proceedings. St. Petersburg: North-Western State Medical Institute. University, 2019. Part 2: 208–215. (In Russ.)  
Шилов В. В., Деревянко Е. С., Аль-Мадхун А. И. Современные представления об острых отравлениях Нафазолином у детей / Профилактическая медицина: сборник трудов конференции. СПб: Северо-Западный государственный мед. университет им. И. И. Мечникова, 2019. Ч. 2: 208–215.
11. Kluchnikov S. O. Polypharmacy: response. *Children infections*. 2014;13(4):36–41. (In Russ.) doi:10.22627/2072–8107–2014–13–4–36–41  
Ключников С. О. Полипрагмазия: пути решения проблемы. *Детские инфекции*. 2014; Т. 13. № 4: 36–41.
12. Grigoriev K. I., Kharitonova L. A., Yudina T. M., Potapova E. A. Prevention of metabolic syndrome in children. *Nurse*. 2017;(3): 39–44. (In Russ.)  
Григорьев К. И., Харитоновна Л. А., Юдина Т. М., Потапова Е. А. Профилактика метаболического синдрома у детей. *Медицинская сестра*. 2017; № 3: 39–44.
13. Migacheva N. B. Evolution of ideas about atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment and prevention. *Pediatrics of G. N. Speransky*. 2019; 98(3): 207–216. (In Russ.)  
Мигачева Н. Б. Эволюция представлений об атопическом дерматите: от патогенеза к лечению и профилактике. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 207–216.
14. Litvinov D. V., Myakova N. V., Shifrin Yu. A., Pimenova O. V. Technique for the cultivation and use of antineoplastic or immunobiological preparations. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(3):83–84. (In Russ.) doi: 10.21682/2311–1267–2019–6–3–83–84  
Пименова О. В. Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019; т. 6, № 3: 83–84. Doi. org/10.21682/2311–1267–2019–6–3
15. Petrov V. Yu., Vdovin V. V., Svirin P. V., Lavrentieva I. N. The problem of difficult venous access in children with hemophilia A and ways to solve it. *Pediatrics of G. N. Speransky*. 2019; 98(4): 105–108. (In Russ.)  
Петров В. Ю., Вдовин В. В., Свиринов П. В., Лаврентьева И. Н. Проблема затрудненного венозного до-

- ступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. Педиатрия. 2019; 98 (4): 105–108.
16. Saullo F., Saullo E., Caloiero M., Menniti M., Carbone C., Chimirri S., Paletta L., Gallelli L. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1):51–54. doi:10.4103/0976–500X.120960
  17. Drogovoz S.M., Butko Ya.A., Ivantsik L. B., Shchekina E. G., Belik G. V., Lukyanchuk V.D. Features of the use of off-label drugs in pediatrics. *Zaporozhye medical journal.* 2020; 22 (5), 714–718. doi: 10.14739/2310–1210.2020.5.214751  
Дроговоз С. М., Бутко Я. А., Иванчик Л. Б., Щекина Е. Г., Белик Г. В., Лукьянчук В. Д. Особенности применения лекарств off-label в педиатрии. Запорожский медицинский журнал. 2020; Т. 22, № 5(122): 714–718. DOI: 10.14739/2310–1210.2020.5.214751
  18. Titova A.R., Asetskaya I. L., Polivanov V. A., Zyryanov S. K. Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2017;(3):43–52. (In Russ.)  
Титова А. Р., Асецкая И. Л., Поливанов В. А., Зырянов С. К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений. Качественная клиническая практика. 2017; № 3: 43–52.
  19. Wittich C. M., Christopher M., Burkle C. M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982–990. doi:10.1016/j.mayocp.2012.04.017
  20. Martsevich S. Yu., Navasardjan A. R., Komkova N. A. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):667–674. (In Russ.) doi:10.20996/1819–6446–2017–13–5–667–674  
Марцевич С. Ю., Навасарджян А. Р., Комкова Н. А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; Т. 13. № 5: 667–674. doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–667–674
  21. Kharitonova L.A., Zaprudnov A. M., Grigoriev K.I. The need to assess the trophological status and nature of nutrition in children when prescribing drugs. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020; 173(1): 4–14. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-173–1–4–14 (In Russ.)  
Харитонов Л. А., Запруднов А. М., Григорьев К. И. Необходимость оценки трофологического статуса и характера питания у детей при назначении лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 173(1): 4–14. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-173–1–4–14
  22. Mikhailova O. A., Drozdov V. N., Lazareva N. B., Shikh E. V. Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues. *Current Pediatrics.* 2018;17(4):350–355. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v17i4.1931  
Михайлова О. А., Дроздов В. Н., Лазарева Н. Б., Ших Е. В. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 350–355. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1931