

DOI: 10.33920/med-12-1911-05; УДК 615.45:615.1

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕДИАТРИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Шестаков В. Н., Поляков С. В., Персанова Л. В., Андреевичева Т. Ю., Веретенникова М. А.,  
Ульянов А. М., Скупченко В. В., Лобов А. В., Мамедова Д. А., Миранян К. А.,  
Джафарова Т. А.  
ФБУ ГИСЛ и НП,  
109044, Россия, Москва, Лавров пер., д. 6*

**Резюме.** Назначение лекарственных препаратов в педиатрии в настоящий момент сопряжено рядом проблем. Терапевты часто сталкиваются с назначением лекарственных препаратов «вне инструкции», недостатком лекарственных препаратов в соответствующих дозах для детей и, соответственно с необходимостью разработки соответствующих лекарственных форм.

**Ключевые слова:** педиатрия, off-label назначения, лекарственные формы.

## MEDICINES FOR PEDIATRIC USE: PROBLEMS AND RESEARCH

*Shestakov V. N., Polyakov S. V., Persanova L. V., Andreevicheva T. Y., Veretennikova M. A.,  
Ulianov A. M., Skupchenko V. V., Lobov A. V., Mamedova D. A., Miranian K. A.,  
Dzhafarova T. A.*

**Summary.** The prescription of drugs in pediatrics is currently associated with problems. Therapists are often faced with "off-label drug use", the lack of drugs in appropriate doses for children and, the need to develop appropriate dosage forms.

**Keywords:** The prescription of drugs in pediatrics is currently associated with problems. Therapists are often faced with "off-label drug use", the lack of drugs in appropriate doses for children and, the need to develop appropriate dosage forms.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение детей и проблемы, связанные с ним, неоднократно привлекали внимание общественности в последние десятилетия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с декабря 2007 г. проводит информационно-пропагандистскую кампанию «Обеспечим выпуск лекарств в дозировках для детей» для содействия разработке надлежащих и качественных лекарственных средств для детей и доступу к ним. Следует выделить ряд работ, посвященных правовым

и регуляторным вопросам в данном направлении [1, 2]. Но, тем не менее, разработка препаратов для детей и сложности, связанные с ней, остаются актуальными и сейчас.

### ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ

Согласно данным статистики по РФ, дети от 0 до 14 лет наиболее подвержены болезням органов дыхания; травмам, отравлениям и некоторым другим последствиям воздействия внешних причин; болезням кожи и подкожной клетчатки (везикулопу-

стулез, кандидоз и др.); некоторым инфекционным и паразитарным болезням; болезням органов пищеварения и нервной системы. У детей первого года жизни наибольшее число зарегистрированных случаев отмечается среди болезней органов дыхания, отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде и болезней нервной системы [3].

При этом заболеваемость и терапия недоношенных детей и детей первого года жизни также имеют ряд особенностей, прежде всего связанных с незрелостью органов и систем. Так, например, ввиду увеличенной гидратации кожи и малой толщины рогового слоя всасывание через кожу протекает значительно более интенсивно. Малая скорость биотрансформации лекарств и менее интенсивный захват препаратов печенью приводят к экскреции с мочой значительных количеств препаратов, которые у взрослых обычно элиминируются путем метаболизма. Однако экскреция большинства ЛС с мочой также происходит медленнее, чем у взрослых, ввиду сниженной функцией почек, определенной низким почечным кровотоком, незрелостью механизмов активного транспорта, низкой относительной долей рабочих клеток [4].

При назначении лекарственного препарата (ЛП) врачи в своей практике используют педиатрический формуляр, учитывая возраст и вес детей, однако встречаются назначение и применение ЛП «вне инструкции» и случаи использования незарегистрированных в РФ лекарственных средств (off-label и unlicensed назначения соответственно).

По данным зарубежных и отечественных коллег, антибактериальные препараты в отношении off-label-назначений уже на протяжении нескольких лет занимают лидирующее положение. Такого рода нарушения известны так же среди лекарствен-

ных препаратов, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, и для лечения заболеваний нервной системы. Лидерами среди назначений «вне инструкции» являются такие нарушения, как назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, использование медикамента в более низкой или превышающей дозе, чем рекомендуемая в инструкции по медицинскому применению, и нарушение возрастных ограничений. Применение ЛП off-label чаще регистрируется у детей периодов новорожденности и грудного возраста, но такому риску подвержены также дети в возрасте от 1 мес. до 2 лет и от 1 года до 5 лет [5, 6].

Встречается назначение детям сердечно-сосудистых средств (сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензипревращающего фермента (АПФ), корректоры нарушений мозгового кровообращения), адренолитических средств (бета-адреноблокаторы), диуретиков, гормонов и других препаратов, не выпускаемых промышленностью в дозировках, предназначенных для приема новорожденными пациентами и детьми раннего возраста. Вследствие этого врачи вынуждены выписывать рецепты для экстемпорального изготовления лекарственных препаратов. А в аптеках ввиду отсутствия субстанций действующих веществ фармацевтические работники сталкиваются с проблемой изготовления форм из готовых лекарственных препаратов (в виде капсул, таблеток) [7].

Номенклатура лекарственных препаратов показывает, что наибольшее количество детских лекарственных форм зарегистрировано в группе лекарственных препаратов, действующих на центральную нервную систему, преимущественно в подгруппе анальгетических средств. В группах лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систе-

му, регулирующих метаболические процессы, для лечения инфекционных заболеваний детские лекарственные формы представлены в крайне ограниченном количестве, а в группах лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований и диагностических препаратов специальные детские лекарственные формы отсутствуют [8].

Распределение по формам выпуска также неоднородно [13, 14]. Структура номенклатуры лекарственных препаратов для детей по формам выпуска представлена на рисунке.

Как видно из рисунка, преобладающими формами в процентном соотношении являются сиропы и таблетки. Затем капсулы и капли, которые возможно дозировать в соответствии с возрастом. Мягкие формы суммарно занимают 10 % от всей номенклатуры, а суппозитории — всего 4 %.

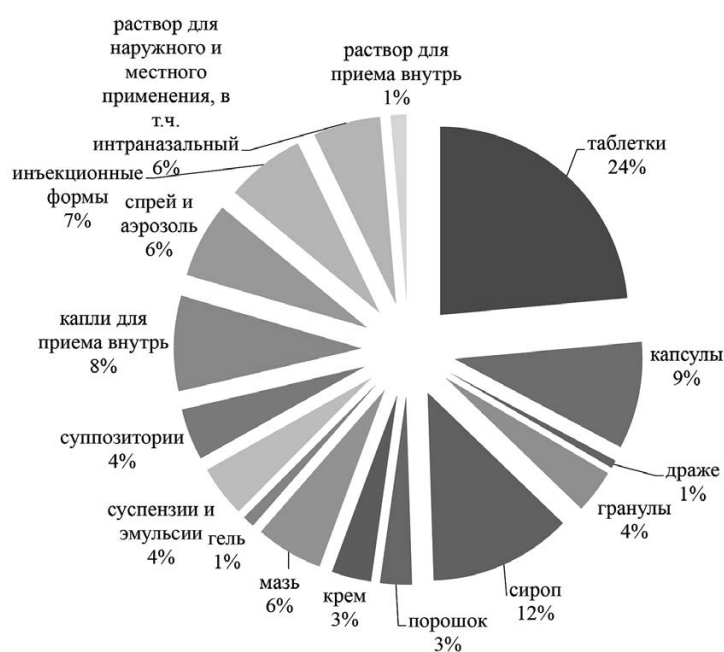
Промышленное производство обуславливает достаточно высокий уровень требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, прежде всего к использованию субстанций и вспомогательных веществ [9].

Среди проблем, возникающих при разработке и производстве лекарственных форм в дозировках для детей, стоит выделить:

- 1) приемлемость вспомогательных веществ;
- 2) безопасность применения (возможен риск аспирации или удушья для твердых лекарственных форм);
- 3) допустимые объемы и размеры доз [10].

Ряд отечественных и зарубежных авторов отмечают негативное воздействие вспомогательных веществ. Например, этанол оказывает нейротоксичность, сердечно-сосудистые патологии, у новорожденных и детей до шести месяцев пропиленгликоль вызывает нейротоксичность, судороги, гиперосмолярность, а полисорбат 20 и 80 — печеночную и почечную недостаточность. Бензиловый спирт способен вызывать нейротоксичность, ацидоз, а сахарозаменители (ксилит) — диарею. Ограничено использование корригентов, т. к. это может привести к аллергическим реакциям [11].

Пероральный путь введения является предпочтительным для пациен-



Структура номенклатуры лекарственных препаратов для детей по формам выпуска

тов всех возрастов по соображениям удобства и стабильности, но у детей такой способ применения несет риск удушья, сопряжен с трудностями при жевании или проглатывании у ряда детей. Поэтому в качестве альтернативы рассматривается ректальный, ингаляционный путь введения.

Максимальный рекомендуемый объем однократного дозирования жидкой лекарственной формы составляет 5 мл для детей в возрасте до 4 лет и 10 мл для детей в возрасте от 4 до 12 лет, поэтому важное внимание стоит уделять дозированию с помощью капель. Жидкие лекарственные формы позволяют получить максимальную гибкость дозирования в течение длительного возрастного диапазона, но при дозировании, как правило, требуется использование специальных мерных шприцов или других устройств. Такого рода манипуляции требуют четкие инструкции и предупреждение об использовании специальных мерных устройств (шприцов). Инъекционный, в т. ч. подкожный, путь введения лекарственных средств у детей связан со страхом и болью. Объем подкожных инъекций не должен превышать 1 мл для детей.

Диспергируемые таблетки, порошки, гранулы применяются у детей, как правило, старше шести месяцев и непосредственно растворяются и вводятся с пищей. Объем жидкости, используемой для введения, составляет до 20 мл для детей младше четырех лет и 50 мл — старше четырех лет. При разработке жевательных таблеток стоит учитывать возможность их проглатывания, а для лекарственных препаратов, применяемых путем растворения в полости рта, соответствующая информация должна быть четко обозначена.

Ректальный путь введения особенно предпочтителен для младенцев и детей, которые испытывают трудности при приеме внутрь пероральных лекарств, в случаях тошноты и рвоты. А кожная и трансдермальная доставка лекарственных средств может использоваться как для местного, так и системного действия ввиду физиологических особенностей детского организма [12].

Перспективы разработки лекарственных препаратов в дозах для детей.

На сегодняшний момент в рамках программы ВОЗ:

- выпуск «Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей»;
- создана международная платформа ВОЗ для регистрации клинических испытаний (МПРКИ);
- действует программа по преквалификации лекарственных средств, которая обеспечивает соответствие лекарственных средств, поставляемых закупочными организациями, допустимым стандартам качества, безопасности и эффективности [15].

Определены проблемы охраны здоровья детей и пути их решения, в том числе развитие системы оказания медицинской и профилактической помощи [20].

Активно ведутся разработки пероральных, аппликационных и ректальных лекарственных форм в дозах для детей как оптимальных путей введения лекарственных средств [16–19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, разработка лекарственных препаратов в дозах для детей по-прежнему актуальна, перспективна и требует всестороннего подхода.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Наркевич И. А. и др. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — № 3. — С. 194–201.

2. *Ибрагимова Г. Я., Гайсаров А. Х., Насыров Р. В.* Перспективы использования реестра типовых инструкций взаимозаменяемых лекарственных препаратов в целях улучшения лекарственного обеспечения пациентов детского возраста // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — № 3. — С. 190–193.
3. *Здравоохранение в России. Статистический сборник [Электронный ресурс].* — Режим доступа: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf).
4. *Зырянов С. К., Соколов А. В., Белоусов Ю. Б.* Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2011. — № 2. — С. 70–76.
5. *Тимова А. Р. и др.* Российское исследование off-label назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год // Качественная клиническая практика. — 2016. — № 4. — С. 54–62.
6. *Тимова А. Р. и др.* Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 304–308.
7. *Беляцкая А. В. и др.* Использование готовых лекарственных препаратов при экстремальном изготовлении порошков // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2017. — № 1. — С. 82–85.
8. *Асланянц С. К., Аджиенко В. Л., Кулик В. В.* Анализ структуры номенклатуры детских лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2016. — № 1 (57). — С. 22–24.
9. *Наркевич И. А. и др.* Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — № 3. — С. 194–201.
10. *Nunn T., Williams J.* Formulation of medicines for children // British journal of clinical pharmacology. — 2005. — Т. 59. — № 6. — С. 674–676.
11. *Ivanovska V. et al.* Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress // Pediatrics. — 2014. — Т. 134. — № 2. — С. 361–372.
12. *Batchelor H. K., Marriott J. F.* Formulations for children: problems and solutions // British journal of clinical pharmacology. — 2015. — Т. 79. — № 3. — С. 405–418.
13. Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Педиатрия / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М.: ВЕДАНТА, 2016. — Вып. 20. — 384 с.
14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
15. ВОЗ. Лекарства для детей: достижения на сегодняшний день [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/childmedicines/Accomplishments/ru>.
16. *Жулякова Е. Т., Новиков О. О., Новикова М. Ю., Сабельникова Н. Н., Писарев Д. И., Мясникова П. А., Богачева О. С.* Стандартизация новой детской лекарственной формы для лечения аллергии гранул с лоратадином // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. — 2010. — № 22 (93). — С. 101–105.
17. *Гуленко О. В., Братчиков Ю. П., Бадалян Д. Г., Сампиев А. М.* Актуальность вопроса разработки лекарственной формы для аппликационной анестезии в детской стоматологической практике // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 2. — С. 64–67.
18. *Воробьев А. Н., Овчаров М. В., Потанина О. Г., Абрамович Р. А.* Разработка и фармакокинетические исследования детской лекарственной формы — суппозиторий с арбидолом // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. — 2012. — № 3. — С. 48–52.
19. *Шодиева Н. Б., Ахмедова Д. Т., Юнусова Х. М.* К вопросу разработки технологии детских лекарственных форм на основе циннаризина // Евразийский союз ученых. — 2016. — № 1–2. — С. 165–166.
20. *Баранов А. А.* Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. — 2012. — Т. 91. — № 3. — С. 9–14.