

Актуальные вопросы лечения инфекции мочевыделительной системы у новорождённых детей

Зырянов С.К.¹, Шулакова О.А.¹, Гуревич К.Г.²

¹ — ФГАУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва

² — Кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме. Целью данного исследования являлась оценка структуры этиотропной терапии, используемой при лечении инфекции мочевыделительной системы у новорождённых, частота использования *off-label* лекарственных средств этиотропной терапии, и оценка частоты развития нежелательных реакций. Работа проводилась путём ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа историй болезни стационарного больного (003/у) — детей, госпитализированных с течением инфекционных заболеваний в периоде новорождённости. Объект исследования — история болезни стационарного больного, основной метод исследования — сбор и анализ информации, статистическая обработка полученных данных. В ходе анализа все отобранные истории болезни были разделены на две группы: первая — дети, с течением инфекции мочевыделительной системы, вторая — с течением инфекционных заболеваний другой локализации. В ходе исследования продемонстрировано, что использование препаратов этиотропной терапии у детей с течением мочевого инфекции выше, чем у детей с течением инфекционного процесса другой локализации. Частота *off-label* назначений для лечения инфекции мочевыделительных путей составляет 51%, а частота развития нежелательных реакций в случае не рекомендованных назначений — в 1,4 раза выше.

Ключевые слова: новорождённые, инфекция мочевыделительной системы, этиотропная терапия, *off-label*, нежелательные реакции, фармакоэпидемиологическое исследование

Actual questions of treatment of urinary tract infection in neonates

Zyryanov S.K.¹, Shulakova O.A.¹, Gurevich K.G.²

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

² — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Abstract. The aim of this study was to evaluate the structure of etiotropic therapy used in the treatment of urinary tract infection in newborns, the frequency of using off-label etiotropic medicines, and assess the incidence of adverse drugs reactions (ADR). The work was carried out by a retrospective pharmacoepidemiology analysis of children hospitalized patient history (form 003/y) with infectious diseases in the period of the newborn. The object of the study is a case history of a stationary patient, the main method of research is the collection and analysis of information, the statistical processing of the data obtained. During the analysis, all the selected medical records were divided into two groups: the first — children, with the course of urinary tract infection, the second — with the course of infectious diseases of other localization. During the study it was demonstrated that the use of etiotropic therapy in children with urinary infection is higher than in children with the course of the infectious process of other localization. The frequency of off-label prescriptions for the treatment of urinary tract infection is 51%, and the incidence of ADR in the case of unadapted appointments is 1,4 times higher.

Keywords: newborn, urinary tract infection, etiotropic therapy, off-label, adverse reactions, pharmacoepidemiology study

Автор, ответственный за переписку:

Шулакова Ольга Александровна — зав. лаборатории кафедры общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва; тел.: +7 (915) 419-37-90; e-mail: Shylakova@gmail.com

Введение

В системе здравоохранения важной проблемой остаётся рост инфекционной заболеваемости среди новорождённых детей, вопросы рациональной фармакотерапии и медико-экономическое значение перенесённой инфекционной патологии в младенчестве [1].

Актуальность раннего выявления факторов риска инфекционных заболеваний с их адекватной коррекцией не вызывает сомнений. В настоящем исследовании особое значение уделялось инфекционной патологии мочевыделительной системы у новорождённых детей, которая при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения может приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Так, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, число больных хронической почечной недостаточностью в возрасте до 15 лет увеличивается на 13 человек на 10 млн общей популяции за год, в странах Европы.

На современном этапе оказания помощи новорождённым детям по-прежнему остаётся нерешённым вопрос о рациональной фармакотерапии инфекции мочевыделительной системы, несмотря на наличие существующей рекомендательной базы (Национальное руководство по неонатологии под редакцией Володина Н.Н. (2009 г.), приложение к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г №148, письма Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей»). Основной проблемой при лечении новорождённых детей является то, что многие лекарственные препараты, используемые в качестве этиотропной терапии для лечения данной патологии, применяются с нарушением официальной инструкции (*off-label* назначения лекарственных средств). Проблема использования лекарственных средств с нарушением инструкции по применению является общемировой проблемой педиатрической практики. Так, в Европе 46% детей, находящихся на стационарном лечении, получают *unlicensed* и *off-label* назначения [2]; в Австралии — 47% новорождённых [3]; в США — 54,7% новорождённых [4]. В России, к сожалению, публикаций, посвящённых проблеме *off-label* назначений в педиатрической практике не очень много [5, 6], а проведённых исследований ещё меньше [7].

Использование лекарственных средств у детей имеет ряд ограничений, связанных с особенностями метаболизма, всасывания из желудочно-кишечного тракта, особенностями экскреции. Отмечается несколько иное соотношение белков плазмы по качеству и количеству у детей, чем у взрослых [8]. Все это обуславливает изменение фармакодинамических и фармакокинетических свойств лекарствен-

ных препаратов в детском возрасте по сравнению со взрослой популяцией [9, 10]. На основании чего становится очевидным, что возможные ответы на фармакологические вмешательства в организм детей и взрослых должны быть различны, с чем и связана невозможность слепого экстраполирования всех лекарственных препаратов, их доз, кратности и пути введения. Всё это может приводить к развитию нежелательных реакций у детей.

Цель исследования

Целью данной работы является оценка частоты и структуры этиотропной терапии при лечении инфекции мочевыделительной системы у новорождённых детей, применяемых с нарушением официальной инструкции (*off-label* назначения лекарственных средств). А также оценить частоту развития нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов, назначаемых *off-label*.

Материалы и методы

Данное фармакоэпидемиологическое исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы» Первого инфекционного отделения для новорождённых. Объектом исследования являлись истории болезни стационарного больного (033/у). Основными методами исследования являлись сбор и анализ информации с использованием методов статистической обработки данных. Настоящее исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008). Было получено разрешение комитета по этике ФГАУ ВО «РУДН».

В ходе работы был проведён ретроспективный анализ историй болезней (учётная форма №003/у) всех детей (n=1356), госпитализированных за период 01.01.2013 по 30.06.2014 гг. Для детального анализа было отобрано 834 истории болезни. Критерии отбора были следующие: возраст ребёнка до 28 дней (доношенные дети) и до 45 нед гестации (недоношенные дети); в исследование включались истории болезни детей, госпитализированных из дома, т.е. выписанные из родильного дома или другого стационара в удовлетворительном состоянии и поступивших в инфекционное отделение в периоде новорождённости. Не включались в анализ истории болезни детей, возраст которых был старше 28 дней (доношенные дети) и 45 недель гестации (недоношенные дети) (n=212); истории болезни детей, переведённых из родильных домов или других стационаров (n=102); с неподтверждённой инфекционной патологией (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).

При оценке историй болезни происходила выписка и систематизация информации о состоянии здоровья матери на прегавидарном этапе, информации о течение беременности и родов, о состоянии ребёнка и особенностях его роста и развития с рождения до госпитализации, информации о проведённых лабораторно-инструментальных обследованиях и лечении новорождённого.

Среди всей структуры заболеваемости количество отобранных историй болезни детей, которые находились в стационаре с течением инфекции мочевыделительной системы было 194, что составило 23,3% от всех отобранных историй болезней (включая случаи, где инфекция мочевыделительной системы была одним из локусов инфекционного процесса).

За основу стандарта оказания помощи детям с течением мочевой инфекции было взято письмо Минздрава РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей». Данный документ рекомендует общие правила проведения медикаментозной терапии и объёма лабораторно-инструментальных анализов, необходимых для лечения и диагностики инфекции мочевыделительной системы.

Для статистической обработки результатов исследования использовался однофакторный и многофакторный методы анализа, сравнение средних величин (t-критерий Стьюдента и t-критерий Уэлча), линейный корреляционный анализ. Для величин, выраженных в процентах, использовался метод обратных тригонометрических преобразований Фишера (φ-критерий). Расчёты проводили в программе Statistica for Windows 8.0. Данные приведены в виде среднего дисперсия.

Результаты

В ходе настоящего исследования при анализе этиотропной лекарственной терапии, использованной для лечения различной инфекционной патологии в периоде новорождённости, применялись следующие лекарственные препараты, антибактериальные (94,2%), противовирусные (2,3% из них ацикловир — 1,0%, ганцикловир — 1,3%) и противогрибковые (33,7%) лекарственные средства; внутривенные иммуноглобулины (5,0%).

При статистической обработке структуры назначения лекарственных средств выявлены различия в зависимости от локализации инфекционного процесса. Так как целью исследования являлся анализ *off-label* назначений лекарственных препаратов при лечении инфекции мочевыделительной системы в периоде новорождённости, анализ проводился между двумя группами: у детей с течением инфекции мо-

чевыделительной системы и детьми с течением инфекционного процесса другой локализации, табл. 1.

Таблица 1

Структура назначений групп лекарственных препаратов этиотропной терапии при течение инфекционных заболеваний различных локусов (p<0,05)

Группы препаратов	Дети с течением ИМВП, %	Дети с течением инфекционного процесса другой локализации, %
Антибактериальные ЛП	100	92,5
Противовирусные ЛП	4,6	1,6
Противогрибковые ЛП	41,2	31,4
Внутривенные иммуноглобулины	12,4	2,8

Примечание: ИМВП — инфекция мочевыделительных путей; ЛП — лекарственные препараты.

Таким образом, на основании представленных результатов видно, что использование любой группы этиотропной терапии выше у детей с течением инфекции мочевыделительной системы, чем у детей с течением инфекционного процесса другой локализации. Вот почему особенно важно провести анализ структуры назначений *off-label* лекарственных средств в структуре этиотропной терапии.

Использование лекарственных средств с нарушением инструкции (*off-label* использование лекарственных средств) классифицируются следующим образом:

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

В проведённом исследовании, при оценке назначений лекарственных средств было выявлено, что преимущественное назначение *off-label* препаратов (98%) — это назначение антибактериальных и противовирусных лекарственных средств без учёта возрастных ограничений. Другие случаи использования *off-label* были единичны. В связи с этим, и проведён анализ этой группы препаратов. Структура назначений представлена в табл. 2.

В результате оценки отобранных историй болезни было выявлено, что частота использования *off-label* препаратов в общей популяции новорождённых с инфекционной патологией составляет 38,8%, с инфекцией мочевыделительной системы — 51%, что может быть обусловлено сменой антибактериальной терапии в ходе лечения на основании результатов микробиологических исследований и результатов антибиотикограммы [12]. В связи с этим, а также с тем, что инфекция мочевыделительной системы в периоде новорождённости протекает с ярко выраженным синдромом системной воспалительной

Таблица 2

Структура *off-label* назначений препаратов этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у новорожденных детей, находящихся на стационарном лечении ($p < 0,05$)

Класс ЛП	Международное непатентованное название	Возрастные 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 <i>off-label</i>		99	51	324	38,8
	Всего назначений по инструкции		95	49	462	55,4
	Все случаи без этиотропной терапии		0	0	48	5,8
			194	100	834	100

Примечание: * — возраст ограничений взят из официальной инструкции по медицинскому препарату; ИМВП — инфекция мочевыводительных путей; ЛП — лекарственные препараты; АБТ — антибактериальная терапия; ПВТ — противовирусная терапия.

реакции, таким же, как и при течение септических процессов [13, 14] назначение антибактериальных препаратов из группы резерва было выше. В исследовании частота развития инфекции мочевыводительной системы на фоне септических процессов составила 7,1%, на фоне течения нейроинфекции — 3,1%.

Для понимания, структуры и частоты использования лекарственных препаратов *off-label* в ходе лечения, необходимо оценить частоту назначения *off-label* препаратов в стартовых схемах лечения. Частота *off-label* назначений в стартовой терапии при инфекции мочевыводительной системы и всех случаев развития инфекционной патологии одинакова и составляет 33%.

Важной характеристикой в оценке эффективности *off-label* назначений лекарственных препаратов является частота развития нежелательных реакций. Их появление приводит к дополнительному назначению лекарственных средств и в 0,32% случаев может привести к развитию летальных осложнений, не говоря о том, что нежелательные реакции могут оказывать негативное влияние на течение основного заболевания [15].

Основные нежелательные реакции, рассматриваемые в исследовании это аллергические реакции по типу аллергической сыпи и гастроинтестинальные проявления, число которых составило 98% от всех неблагоприятных реакций при использовании лекарственных средств, зарегистрированных в исследовании. Интерес представляет сравнение частоты и структуры развития нежелательных реакций при использовании лекарственных средств, назначенных *off-label* и, согласно утверждённой инструкции по

применению, используемых для лечения инфекции мочевыводительной системы в период новорождённости (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития нежелательных реакций у новорождённых детей с инфекцией мочевыводительной системы, находящихся на стационарном лечении при проведении лекарственной терапии *off-label* и, согласно утверждённой инструкции по применению

Нежелательные реакции	<i>Off-label</i> назначения (%)	Назначение ЛП по инструкции (%)
Аллергическая сыпь	7,0	10,3
Гастроинтестинальные проявления	31,7	17,0
Отсутствие нежелательных реакций	61,3	72,7

Примечание: $p < 0,05$, достоверные различия между группами; ЛП — лекарственные средства.

Продемонстрировано, что частота развития нежелательных реакций при назначении препаратов *off-label* для лечения инфекции мочевыводительной системы у новорождённых составляет 38,7%, в то время как при назначении лекарственных средств, согласно утверждённой инструкции по применению, частота нежелательных реакций составила — 27,3% ($p < 0,05$). Таким образом, частота развития нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов *off-label* у новорождённых детей для лечения инфекции мочевыводительной инфекции в 1,4 раза выше, чем при использовании лекарственных средств, применяемых по утверждённой инструкции.

Обсуждение результатов

Анализируя данные исследования, хочется ещё раз подчеркнуть актуальность проблемы рациональной фармакотерапии в периоде новорождённости, одной из проблем которых является использование лекарственных препаратов с нарушением предписанной инструкции, т.е. использование *off-label* лекарственных средств. Учитывая тематику данного исследования, проведён анализ этиотропной терапии у детей с инфекцией мочевыделительной системы в периоде новорождённости. В проведённом исследовании частота встречаемости инфекции мочевыделительных путей составила 23,3% (n=194).

Согласно основным документам, регулирующим оказание медицинской помощи новорождённым детям с течением инфекции мочевыделительной системы (Национальному руководству по неонатологии под редакцией Володина Н.Н., 2009, приложению к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г №148, письму Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей») для лечения используют препараты этиотропной терапии. При статистической обработке структуры назначения лекарственных средств выявлены различия в зависимости от локализации инфекционного процесса. В ходе лечения инфекции мочевыделительной системы в период новорождённости частота использования этиотропной терапии была выше, чем при лечении детей с другой локализацией инфекционного процесса (антибактериальная терапия — 100%, в группе сравнения — 92,5%, противовирусная терапия — 4,6%, в группе сравнения — 1,6%, противогрибковая терапия — 41,2%, в группе сравнения — 31,4%, $p < 0,05$).

В настоящем исследовании выявлено, что частота назначений *off-label* лекарственных средств среди всех новорождённых, находящихся на стационарном лечении с различной инфекционной патологией, составила 38,8%. В то время как при лечении инфекции мочевыделительной системы — 51%, что обусловлено коррекцией антибактериальной терапии после получения микробиологических результатов обследования. Верность данной теории подтверждает и тот факт, что частота *off-label* назначений в стартовых схемах лечения инфекцией мочевыделительной системы и всех случаев развития инфекционной патологии у новорождённых одинакова.

Одним из важных аспектов при использовании *off-label* лекарственных средств, является оценка безопасности их применения у детей. Широко известно, что фармакокинетика и фармакодинамика у новорождённых отлична от взрослых, так важным показателем при использовании *off-label* лекарственных средств является количество нежелательных реакций. Наиболее часто (98%) встречающиеся нежелательные реакции в исследовании — это появление аллергической сыпи и гастроинтестинальные проявления. Частота их развития при применении *off-label* назначений для лечения инфекции мочевыделительной системы у новорождённых составила 38,7%, а при назначении лекарственных средств, согласно утверждённой инструкции по применению — 27,3% ($p < 0,05$). Таким образом, частота встречаемости нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов *off-label* у новорождённых детей для лечения инфекции мочевыделительной инфекции в 1,4 раза выше, чем при использовании лекарственных средств, применяемых по утверждённой инструкции.

Литература

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям. Российский педиатрический журнал. 2013; 3: 4—6.
2. Conroy S., Choonara I., Imgiatore P. Sur very of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. BMJ 2000; 320: 79—82.
3. O'Donnell C.P., Stone R.J., Morley C.J. Unlicensed and off label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. Pediatrics 2002;110—52.
4. McInture J., Conroy S., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 80:142—145.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор 2011; 2: 37—41.
6. Рачина С.А., Белохвостова А.С., Жаркова Л.П. Распространенность применения unlicensed и offlabel лекарственных средств в педиатрической практике г. Смоленска. Педиатрическая фармакология 2010; 4: 7: 56—60.
7. Колбин А.С. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты противогрибковых средств у детей с инвазивным микозом: автореф. дис. ... докт.мед.наук: 14.00.25, Санкт — Петербург, 2006.
8. Белоусов Ю.Б., Кулес В.Г., Лепяхин В.К. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР=Медиа, 2009; 257—280.
9. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. Frequency and Preventability of Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. Drug Safety 2004; 28 (11): 819—829.
10. Horen B., Montastruc J.L., Lapeyre-mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br. J. Clin. Pharmacol 2002 Dec; 54 (6): 665—670.
11. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. Педиатрическая фармакология 2015; 12 (3): 304—308.
12. Çoban B., Ülkü N., Kaplan H., Topal B. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. Turk Pediatr Ars 2014, Jun; 149 (2): 124—129.
13. Liu X., Wang Y., Shao F. Sepsis in a newborn with anterior urethral valve and urinary tract infection. Chin Med J (Engl) 2014; 127 (2): 399—400.
14. Bonadio W., Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014 Apr; 33 (4): 342—344.
15. Segger J.D., Kong S.X., SHumock G.T., Segger J.D. Characteristics Associated with Ability to Prevent Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. Pharmacotherapy 1998; 18 (6): 1284—1289.