

Проблема «off-label»-назначений в педиатрическом стационаре: опыт РДКБ

Разрешение на широкое применение лекарственных средства (ЛС) выдают на основании достоверных данных об эффективности и безопасности препарата, полученных в ходе доклинических и клинических исследований, результат которых – регистрация препарата. На сегодняшний день законодательства всех стран обязывают фармацевтические компании проводить многоступенчатые клинические испытания своих лекарств, перед тем как эти лекарства станут широко доступными.

Научная и практическая значимость клинических испытаний не вызывает сомнений в медицинском сообществе, методологические и этические аспекты планирования и проведения клинических испытаний разработаны, доступны и соблюдаются добросовестными исследователями. Однако приверженность к медицинской практике, основанной на доказанном («evidence based»), в большинстве случаев недоступна детскому врачу. Частота назначения детям лекарств «off-label» (с нарушением предписаний утвержденной инструкции) колеблется в разных странах в широком диапазоне – 11–80%. Это может быть связано с различием статуса препарата в разных странах [1]. Так, по данным Европейской комиссии, более 50% лекарств, используемых в педиатрической практике, не разрешены к применению у детей или их назначают не по «разрешенным показаниям», поскольку исследования этих препаратов в педиатрической практике не проводились [2]. Педиатры до сих пор часто вынуждены использовать препараты, эффективность и безопасность которых оценивалась в исследованиях на взрослых, при этом течение многих заболеваний (как и результат воздействия одного и того же вмешательства) у взрослого и ребенка может разительно отличаться.

Основные проблемы, связанные с недостатком надежных данных по педиатрической популяции, состоят в недостаточном количестве клинических исследований с участием детей, что ограничивает данные об эффективности и безопасности лечения. Недостаток фармакокинетических исследований приводит к отсутствию детских лекарственных форм и соответственно трудностям дозирования препаратов. Недостаточные дозы лекарств становятся причиной неэффективности или развития резистентности к лечению, а при превыше-

нии дозировок увеличивается частота дозозависимых нежелательных реакций.

Вследствие различий в фармакокинетике лекарств у взрослых и детей могут наблюдаться разные нежелательные эффекты. Отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии приводит к тому, что многие неэффективные и даже опасные вмешательства применяются у детей раньше, чем их эффективность и безопасность получит адекватную оценку в рамках рандомизированного исследования, тогда как появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств необоснованно откладывается [3].

Частично такая ситуация складывается из-за негативного отношения общества к клиническим исследованиям как к «экспериментам на людях» и тем более «опытам на детях». Одно и то же вмешательство психологически представляется более приемлемым (и для врача, и особенно для родителей), если оно проводится под видом «обычного лечения», а не «участия в клиническом испытании». Одно и то же нежелательное явление, наблюдаемое на фоне применения препарата в рамках клинического исследования, вызовет более негативную реакцию (и доктора, и родителей), чем при «обычном лечении».

Однако в рутинной практике ребенок, несомненно, подвергается большему риску, чем в хорошо спланированном контролируемом клиническом исследовании. Во-первых, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [4] лечение в контрольной группе соответствует наиболее высоким на момент исследования стандартам лечения данного заболевания, а предполагаемые эффективность и безопасность экспериментального лечения должны быть во всяком случае не ниже или выше стандартных. Во-вторых, в лечебных учреждениях, где проводятся клинические исследования, врачи обычно обладают более высокой квалификацией и, наконец, наблюдается, как правило, более внимательное отношение и лучший уход за пациентами – субъектами клинического исследования. (Неоднократно показано, что результаты лечения в рамках контролируемых клинических испытаний в среднем превышают результаты лечения вне испытаний [5–7] независимо от того, в какую груп-

пу пациент был рандомизирован, включая группу плацебо.)

Кроме того, поскольку дети относятся к наиболее «уязвимым» группам населения, к педиатрическим исследованиям предъявляются более жесткие требования относительно методологии и этики. Стоимость и длительность таких исследований возрастают, а результат может не оправдать экономических ожиданий спонсора.

Учитывая важность решения этой проблемы, в мире, в частности в Европейском союзе, предприняты многочисленные шаги по исправлению сложившейся ситуации. В 2004 году Еврокомиссия выпустила первичные предложения по Регламенту о медицинских продуктах для использования в педиатрии (*first proposal for a Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use*) с пояснениями и приложениями. Эти предложения были представлены на рассмотрение Совету по здравоохранению (*Council of Health Ministers*) и Европейскому парламенту и, пройдя сложную процедуру принятия, вступили в законную силу с января 2007 года [8].

В 2007 году начал работу новый экспертный комитет – Педиатрический комитет (*Paediatric Committee – PDCO*) при Европейском медицинском агентстве (ЕМА) [9]. *PDCO* выполняет все предусмотренные новым законодательством функции, в частности, разрабатывает критерии соответствия для плана исследований в педиатрии (ПИП) или принимает решения, что такие исследования нецелесообразны или разумнее отсрочить их проведение, а также консультирует ЕМА по вопросам создания в Европе сети клинических баз на основе уже существующих, где будут проводить «детские» исследования.

С 2008 года для получения разрешения на маркетинг на территории ЕС заявитель обязан включать в досье препарата результаты исследований в соответствии с утвержденным ранее ПИП или предоставлять выданное ЕМА решение о нецелесообразности или отсрочке проведения клинических испытаний в педиатрии. Обращение в ЕМА по поводу утверждения ПИП производителю необходимо подавать не позже, чем по завершении исследований фармакокинетики у взрослых. С 2009 года при подаче заявки на изменение показаний к применению ЛС (новое показание, новая лекарственная форма или новый путь введения), что подразумевает продление действия патента благодаря выдаче дополнительного защитного сертификата (*Supplementary Protection Certificate – SPC*) или патента, который попадает под действие *SPC*, заявитель обязан включить результаты, полученные в

ходе выполнения утвержденного ПИП, или предоставить решение ЕМА об отсрочке или нецелесообразности проведения педиатрических исследований. Решения об отсрочке или нецелесообразности проведения педиатрических исследований могут быть приняты относительно препаратов, предположительно неэффективных или небезопасных для применения в педиатрической практике, или применяемых при состояниях, не встречающихся у детей (например, ЛС для лечения болезни Альцгеймера) или не представляющих интереса для применения у детей, поскольку не являются более эффективными, чем уже применяемые (разрешенные). Информация, полученная в ходе выполнения ПИП, независимо от полученного результата, должна быть включена в инструкцию к препарату, а заявителю предоставляется *SPC* на 6-месячный либо 2-летний срок, если препарат предназначен для лечения редких (орфанных) заболеваний.

С 2007 года проведение клинических испытаний в педиатрии на основании утвержденного ПИП для препарата, на который не распространяются права интеллектуальной собственности, дает возможность заявителю получить разрешение на маркетинг для применения в педиатрии (*Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA*). *PUMA* подразумевает маркетинг препарата под узнаваемым торговым названием, которое принадлежит заявителю, и используется для препарата, содержащего такое же активное вещество, но предназначенного для применения у взрослых. На упаковку такого ЛС наносится соответствующая маркировка, указывающая, что препарат предназначен для применения у детей. От обязанности утверждать ПИП освобождаются те, кто подает заявку на дженерики и препараты, содержащие одну активную субстанцию или более, применение которых уже хорошо исследовано, а также на гомеопатические средства и традиционно применяемые средства растительного происхождения.

Таким образом, международное сообщество признает, что прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, а их отсутствие подвергает пациентов-детей еще большему риску. В странах ЕС и США законодательство обязывает производителей, соблюдая высокие этические и методологические требования, проводить клинические исследования в педиатрической популяции, а также делать полученные результаты широкодоступными. В России, несмотря на то что непрерывно ведется работа по приведению нацио-

нального законодательства в соответствие с европейским, вопрос проведения клинических исследований в педиатрии регулируется законом «Об обращении лекарственных средств» в разрешительном (не обязывающем) аспекте [10]. Такое положение вещей, по нашему мнению, вполне отвечает реалиям сегодняшнего дня в России, позволяя российским исследователям активно участвовать в международных протоколах, получая опыт исследовательской работы и привыкая к высоким стандартам качества сбора и интерпретации полученных данных, а также соблюдения этических и правовых норм проведения клинических исследований (поскольку такие исследования всегда находятся под наблюдением комитетов по этике).

Для российских фармацевтических компаний открыта возможность проведения исследований с участием пациентов-детей, но только для тех компаний, которые способны обеспечить проведение этих исследований в соответствии с международными требованиями.

В последнее десятилетие появились сведения (в специальной литературе и на официальных интернет-сайтах, что позволяет считать их надежными) об эффективности и безопасности большого количества ЛС у детей, но это происходит в основном за счет выполнения западными компаниями упомянутых директив ЕС и жестких регуляторных требований Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (*Food and Drug Administration, FDA*) США. Врачи в России могут иметь доступ к информации об эффективности и безопасности ЛС у детей, однако наличие надежной информации из зарубежных источников не делает применение ЛС у пациента-ребенка законным, это назначение остается «off-label», пока детская форма ЛС по всем показаниям не будет зарегистрирована в нашей стране. Регистрировать или нет детскую форму препарата – решает фармацевтическая компания, исходя из собственных соображений.

Российское законодательство требует от медицинских организаций «...обеспечивать применение разрешенных к применению в Российской Федерации лекарственных препаратов...» (п. 5, ст. 79 «Основ законодательства об охране здоровья граждан»). В определенных случаях допустимо назначение ЛС, не входящих в стандарты лечения, по решению врачебной комиссии (ст. 37 ФЗ № 323 «Основы законодательства об охране здоровья граждан»). Незарегистрированные в России ЛС можно ввезти и применить, имея разрешение Минздравсоцразвития [11–13].

Поиск путей решения проблемы «off-label»-назначений крайне актуален в таком многопрофильном педиатрическом стационаре, как Российская детская клиническая больница (РДКБ). Недавно проведенное в РДКБ одномоментное исследование, целью которого было установить частоту и проанализировать «off-label»-назначения (Пастернак Е.Ю., Горина С.В., 2012), позволяет нам проиллюстрировать масштабы этой проблемы.

В течение 1-го месяца была проведена оценка всех лекарственных назначений (по историям болезни, и/б) в 4-х отделениях РДКБ: двух педиатрических (гастроэнтерологии и нефрологии) и двух хирургических (рентгенохирургии и пересадки почки). Всего проанализировано 320 лекарственных назначений в 101 и/б (30 – в отделении гастроэнтерологии, 29 – в отделении нефрологии, 15 – в отделении рентгенохирургии, 27 – в отделении пересадки почки).

Для установления «off-label»-назначений использовали утвержденные на территории РФ инструкции по медицинскому применению ЛС (grls.rosminzdrav.ru/). Из 101 и/б «off-label»-назначения выявлены в 50 (49,5%); по отделениям «off-label»-назначения распределились следующим образом: в отделении пересадки почки – в 26 из 27 (96,3%) и/б; в отделении нефрологии – в 15 из 29 (51,7%); в отделении рентгенохирургии – в 4 из 15 (26,7%), в отделении гастроэнтерологии – в 5 из 30 (16,7%) и/б. В 27 случаях одному ребенку назначали одновременно два и более ЛС «off-label».

Всего выявлено 94 «off-label»-назначения – 29,4% общего числа назначений (320). Наиболее часто «off-label» назначали следующие группы ЛС: ингибиторы протонной помпы (22), ингибиторы АПФ (20), стимуляторы гемопоэза (15) и блокаторы кальциевых каналов (9). С учетом профиля отделения наиболее распространенные нозологии, ведущие к «off-label»-назначениям, – хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, нефропатия трансплантата, гемолитико-уремический и нефротический синдромы. В 71 (75,5%) случае «off-label» ЛС назначали по основному заболеванию, в 23 (24,5%) – по сопутствующему. «Off label»-назначений по возрасту сделано 86 (91,5%), по показаниям – 8 (8,5%). Побочных эффектов и случаев передозировки отмечено не было.

Итак, в повседневной клинической практике крупного многопрофильного педиатрического стационара, пример которого – РДКБ, «off-label»-назначения ЛС выявлены почти в половине случаев (от 17 до 96% в зависимости от профиля отделения). Чаще всего это связано с нарушением пред-

писаний утвержденной инструкции по возрасту, то есть является результатом отсутствия на российском фармацевтическом рынке зарегистрированных «детских» форм. Большинство «*off-label*»-назначений – вынужденные, продиктованные тяжестью патологии, состоянием пациента и отсутствием альтернативных, разрешенных ЛС. Вместе с тем полностью отдавая себе отчет в том, что не существует «законного способа нарушения закона», администрация больницы ввела процедуру, которая позволяет врачу в случае необходимости назначать лечение препаратами «*off-label*», не нарушая по крайней мере принципов этики. Те действия, о которых далее пойдет речь, утверждены соответствующими внутренними приказами РДКБ:

■ врач, считающий, что интересы пациента требуют назначения ЛС «*off-label*», должен представить письменное аргументированное обоснование этого назначения в истории болезни, из которого убедительно следует, что это назначение – настоятельная необходимость и разрешенная альтернатива отсутствует;

■ необходимо заключение консилиума (с участием профильных специалистов и клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации);

■ необходимо письменное информированное согласие законного представителя пациента.

Хорошо понимая также, что единственный возможный путь получения для своей практики эффективных и безопасных лекарств, предназначенных и разрешенных для применения у детей, – это изучение лекарственных препаратов в данной возрастной группе, РДКБ получила в 2011 году аккредитацию Минздравсоцразвития РФ в качестве исследовательского центра. В больнице создан и начал работу Комитет по этике, который проводит экспертизу исследовательских протоколов, предлагаемых фармацевтическими компаниями, а также контролирует инициативные исследовательские проекты на базе РДКБ.

Мы хотели бы с осторожным оптимизмом отметить, что, как нам кажется, в настоящее время существуют предпосылки для изменения в лучшую сторону условий работы российских педиатров с точки зрения легализации их деятельности, когда

дело касается назначения ЛС.

Литература

1. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr 2005; 164: 552–8.
2. Carleton B.C., et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can J Pharmacol 2007; 14 (1): e 45–7.
3. Press release: European Medicines Agency consulting on a draft guideline on pharmacovigilance for medicines used in children. London: European Medicines Agency Press Office; 2005 12 August. Doc. Ref. EMEA/262135/2005.
4. Caldwell P.H.Y., Murphy S.B., Butow P.N., et al. Clinical trials in children. Lancet 2004; 364: 803–11.
5. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
6. Smyth R.L., Weindling A.M. Research in children: ethical and scientific aspects. Lancet 1999; 354 (suppl II): 2124.
7. Vist G.E., Hagen K.B., Devereaux P.J., Oxman A.D. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials versus those of similar patients who do not participate (protocol for a Cochrane methodology review). In: The Cochrane Library 2001. Issue 4.
8. Schmidt B., Gillie P., Caco C., Roberts J., Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? J Pediatr 1999; 134: 151–5.
9. Regulation EC № 1901/2006.
10. Press release New Paediatric Committee holds its first meeting London, 6 July 2007, Doc. Ref. EMEA/ 295689/2007, <http://www.emea.europa.eu>.
11. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Основы законодательства об охране здоровья граждан. Статья 47, пункт 3.
13. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 9 августа 2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
14. Постановление Правительства РФ от 29 сентября 2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию РФ». Пункт 10.

**А.Н. Грацианская¹, А.А. Бологов²,
М.Н. Костылева^{1,2}, С.С. Постников¹**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова, Москва

² Российская детская клиническая больница, Москва