

## Последние изменения, касающиеся применения некоторых лекарственных препаратов в педиатрии, основанные на данных постмаркетинговых исследований

### Токсичность кодеинсодержащих препаратов у детей.

Токсичность опиоидных препаратов хорошо известна, описана вероятность возникновения неблагоприятных побочных реакций (вплоть до летального исхода) у грудных младенцев, матери которых принимали кодеинсодержащие препараты, не прекращая грудного вскармливания.

В августе 2012 года FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами, США) выпустило сообщение об опасности применения кодеинсодержащих препаратов для послеоперационной анальгезии у детей. Причиной этому послужило описание нескольких случаев серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР) у детей раннего возраста, получавших кодеин в стандартной дозе в послеоперационном периоде тонзиллэктомии и/или аденэктомии. Трое из четверых детей скончались, у четвертого ребенка развилось жизнеугрожающее угнетение дыхания. У всех погибших детей была установлена генетически детерминированная особенность – ультрабыстрый метаболизм фермента цитохрома P450 CYP2D6. Пациенты с полиморфизмом CYP2D6 способны быстрее превращать кодеин в морфин, в большей степени, чем обычно, увеличивая тем самым риск развития НПР, характерных для опиоидов. Распространенность генотипа CYP2D6 колеблется в разных популяциях от 1–2% (среди азиатов, венгров и жителей северной Европы) до 29% (среди африканцев).

В настоящее время FDA проводит тщательное наблюдение за безопасностью применения кодеинсодержащих препаратов и рекомендует соблюдать особую осторожности при назначении детям таких препаратов, особенно после тонзилл(аден)эктомии, а также использовать наименьшую эффективную дозу. Кроме того, рекомендуется избегать применения кодеинсодержащих препаратов в круглосуточном режиме. Лица, наблюдающие за ребенком, должны быть насторожены относительно симптомов, характерных для проявления токсичности опиатов (сонливость, заторможенность, вялое сосание), и быстро реагировать при их появлении.

**Использование силденафила в педиатрии.** Силденафил – ингибитор фермента фосфодиэстеразы 5-го типа – используется для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у детей и взрослых в течение 10 лет, несмотря на то что применение его у детей является «*off-label*».

Новые данные по безопасности силденафила были получены в ходе рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований STARTS-1 и STARTS-2 (продолжается в настоящее время) с участием 234 пациентов с ЛАГ в возрасте от 1 года до 17 лет. В результате первого исследования (16 недель) был сделан вывод о том, что для лечения ЛАГ у детей эффективны средние (10–40 мг) и высокие (20–80 мг), рассчитанные в зависимости от веса, дозы силденафила. Конечной точкой в этом исследовании было изменение пикового потребления кислорода относительно исходного уровня. Серьезных НПР не зафиксировано.

Предварительные результаты исследования STARTS-2 показали увеличение смертности по причине прогрессирования основного заболевания в группе, получавшей высокие дозы силденафила, через год после начала лечения. Большинство пациентов имело базовые гемодинамические показатели выше средних.

По требованию FDA предварительные данные, полученные в ходе исследования STARTS-2, были включены в раздел «предупреждение» (*warning*) инструкции по медицинскому применению силденафила. В настоящее время FDA не рекомендует применение силденафила у детей.

**Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT.** Дополнения в инструкции ондансетрона и кларитромицина, касающиеся возможности возникновения желудочковых тахикардий типа пируэт (*torsades de points*), внесены летом 2012 года. Новые данные по безопасности ондансетрона были получены в результате исследования, инициированного компанией *GlaxoSmithKline*, которое показало дозозависимое удлинение интервала QT при внутривенном введении ондансетрона в разовой дозе 32 мг. Удлинение интервала QT, вызван-

ное дозой 32 мг, составило 20 мсек (при дозе 8 мг – всего 6 мсек). В клинических исследованиях, проведенных в 2005 и 2010 годах, ондансетрон не показал значимого влияния на интервал QT у детей. Однако в 2010 году *McKechnie* и *Froese* описали развитие желудочковой тахикардии у пациентки 11 лет через несколько минут после внутривенного введения ондансетрона в дозе 0,1 мг/кг для профилактики послеоперационной тошноты/рвоты. На ЭКГ было зарегистрировано удлинение интервала QT до 590 мсек с уменьшением на следующий день до 490 мсек; не было отмечено нормализации этого показателя и после отмены препарата. Впоследствии у ребенка диагностировано врожденное удлинение интервала QT.

Летом 2012 года FDA рекомендовало внести в раздел «противопоказания» (*contraindications*) инструкции по применению кларитромицина использование его у пациентов с врожденным удлинением интервала QT. Подобные изменения коснулись и инструкции по применению азитромицина.

Еще в 2006 году *Germanakis* с коллегами изучали безопасность применения кларитромицина у 28 детей, получавших этот препарат по поводу респираторной инфекции. Через 24 часа после начала лечения было отмечено удлинение интервала QT на 22 мсек, но, несмотря на то что в 7 случаях из 28 было обнаружено клинически значимое удлинение интервала QT (более 440 мсек), результаты исследования признаны статистически недостоверными.

#### **Судороги, связанные с применением цефепима**

В июне 2012 года FDA выпустило сообщение об изменении в инструкции к цефепиму, касавшееся риска возникновения неконвульсивного эпилептического статуса (НЭС) у пациентов с нарушением функции почек.

В базе данных FDA имеется 59 сообщений о судорогах, связанных с применением цефепима в

период с 1996 (год выпуска препарата) до февраля 2012 года. Большинство пациентов было старше 65 лет, но есть сообщения и о детях младше 7 лет. В 56 случаях из 59 доза цефепима не корректировалась, несмотря на недостаточность функции почек. Симптомы разрешились у 43 (73%) пациентов.

Сообщения о возможной связи НЭС с применением цефепима начали появляться в медицинской литературе сразу после выведения препарата на рынок. В 2004 году у 15-летнего подростка, проходившего амбулаторно процедуру перитонеального диализа и получавшего цефепим, развился эпизод спутанного сознания, атаксии, появились затруднения в чтении и письме. Доза цефепима (12,5 мг/кг/сут) была выбрана с учетом наличия у пациента терминальной стадии почечной недостаточности. ЭЭГ показала неконвульсивный эпилептический статус. Назначение антиконвульсантов и отмена цефепима привели к регрессу симптомов в течение 24 часов. Аналогичный случай, произошедший у 15-летней пациентки на гемодиализе, был опубликован в 2009 году. На 4-е сутки применения цефепима в дозе 100 мг/кг/сут появились спутанность сознания и сонливость, через 1 день развились миоклонии. ЭЭГ подтвердила наличие НЭС. Через 48 часов после отмены цефепима симптомы регрессировали.

Таким образом, исследования, проводимые до выпуска препарата в широкую продажу, не могут охватить всех аспектов безопасности его применения, так как их проводят на ограниченном числе испытуемых, в течение определенного времени. Оценить безопасность применения лекарств на всем протяжении их «жизни» после выпуска на рынок призваны постмаркетинговые (в том числе фармаконадзор) исследования. Активное участие практических врачей в программе фармаконадзора позволяет повысить безопасность терапии педиатрических пациентов.

**М.Н. Костылева, А.Н. Грацианская**  
клинические фармакологи РДКБ  
(по материалам [www.medscape.com](http://www.medscape.com); [www.fda.gov](http://www.fda.gov))