

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.281.9

© Л.И. Сотникова, Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов, 2024

Л.И. Сотникова, Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов
**ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
 В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
 имени Патриса Лумумбы», г. Москва

Во всем мире одной из важнейших проблем терапии противомикробными препаратами системного действия является антимикробная резистентность. Кроме того, при назначении антибактериальной терапии педиатрическим пациентам необходимо с особым вниманием решать вопросы выбора оптимальной дозировки и режима дозирования.

Целью данной работы была оценка рациональности назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике.

Материал и методы. Для проведения исследования была разработана методика, включающая в себя структурный анализ назначений лекарственных препаратов (ЛП) в амбулаторной педиатрической практике, выявление случаев off-label – назначений антибактериальных препаратов и формулировку предложений по рациональному их использованию.

Результаты. Установлено, что из назначенных антибактериальных препаратов системного действия чаще всего назначалась комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой – 56,3% от числа назначений в группе J01. Ни один из назначенных ЛП данной группы не имеет статус «детский». От общего числа назначений препаратов из группы J01 14,0% было отнесено к off-label. Таким образом, несмотря на широкий выбор антибактериальных ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, встречаются случаи назначения данных ЛП не по инструкции.

Ключевые слова: антибактериальные лекарственные препараты, антибиотики, назначения не по инструкции, педиатрия.

L.I. Sotnikova, E.E. Loskutova, M.M. Kurashov
**PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL
 THERAPY IN OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICE**

Worldwide, one of the most important problems in therapy with systemic antimicrobials is antimicrobial resistance. In addition, when prescribing antibacterial therapy to pediatric patients, it is necessary to pay special attention to the selection of the optimal dosage and dosage regimen.

The purpose of this work was to assess the rationality of prescribing antibacterial drugs in outpatient pediatric practice.

Materials and methods. To conduct the study, a methodology was developed that included a structural analysis of drug prescriptions in outpatient pediatric practice, identifying cases of off-label prescriptions of antibacterial drugs and formulating proposals for rational use.

Results. It was found that of the prescribed systemic antibacterial drugs, the combination of amoxicillin with clavulanic acid was most often prescribed (56.3% of the number of prescriptions in group J01). None of the prescribed drugs in this group has “children’s” status. Of the total number of prescriptions for drugs from group J01, 14.0% were classified as off-label. Thus, despite the wide range of antibacterial drugs currently available on the pharmaceutical market, there are cases of these drugs being prescribed outside the instructions.

Key words: antibacterial drugs, antibiotics, off-label prescriptions, pediatrics.

Во всем мире медицинские и фармацевтические специалисты пытаются бороться с одной из важнейших проблем современного здравоохранения – антибиотикорезистентностью [1,2,3,4]. Возникновение резистентности к антимикробным лекарственным препаратам (ЛП), включая антибиотики, обусловлено несколькими причинами, основная из которых бесконтрольное и нерациональное использование антимикробных ЛП [5]. В педиатрической практике наиболее важным фактором возникновения антибиотикорезистентности является неверный подбор ЛП при лечении инфекций дыхательных путей [6]. В нашей стране для борьбы с проблемой развития устойчивости к антимикробным ЛП распоряжением Правительства была утверждена стратегия предупреждения распространенности антимикробной резистентности на период до

2030 года. Целью данной стратегии является предупреждение и ограничение распространения антимикробной резистентности на территории Российской Федерации [7]. На данный момент в России отмечаются рост рынка антибактериальных препаратов и увеличение потребления этих ЛП преимущественно за счет препаратов на основе комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты и цефтриаксона [8,9].

По данным маркетингового агентства DSM Group в структуре продаж ЛП по анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификации за 2022 год доля группы J «Противомикробные препараты системного действия» в натуральном объеме составила 10,65%, что является пятым значением по всем АТХ-группам первого уровня. В стоимостном объеме доля данной группы состави-

ла 13,79%, что было третьим показателем после групп L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (17,28%) и A «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (14,39%) [10]. Именно противомикробные ЛП чаще всего являются причиной возникновения серьезных нежелательных реакций (СНР) в педиатрической практике. Авторы данной статьи отмечают, что при назначении ЛП off-label (не по инструкции) вероятность развития СНР выше, чем когда ЛП используется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП). Антимикробные ЛП применяются off-label у детей наиболее часто [11]. Из антибиотиков первое место по причинам возникновения нежелательных лекарственных реакций у детей занимают бета-лактамы антибиотиков [12].

Врачи до сих пор сталкиваются с некоторыми проблемами при назначении антибактериальной терапии педиатрическим пациентам, например выбор оптимальной дозировки и режима дозирования [13,14].

Целью данной работы являлась оценка рациональности назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике.

Материал и методы

Информационная база исследования включала 32857 назначений ЛП, сделанных врачами различных специальностей (педиатрами, кардиологами, неврологами, офтальмологами и т.д.), детям от 0 до 17 лет в феврале 2022 года в педиатрических клиниках г. Москвы. Предметом исследования были назначения антибактериальных ЛП в амбулаторной педиатрической практике. При анализе назначений были использованы такие методы, как: статистический, графический, контент-анализ. Поиск информации проводился в электронных научных библиотеках «eLIBRARY» и «Scopus», также использовался Государственный реестр лекарственных средств.

Для проведения исследования была разработана методика, включающая в себя следующие этапы: 1) структурный анализ назначений ЛП в амбулаторной педиатрической практике; 2) анализ назначений антибактериальных препаратов, относящихся по второму уровню АТХ-классификации к J01 «Антибактериальные препараты системного действия»; 3) выявление случаев off-label-назначений антибактериальных препаратов; 4) формулировка выводов и предложений.

Результаты и обсуждения

Среди исследованных 32857 (3,2%) назначений ЛП (1052 назначения) приходи-

лись на препараты, относящиеся по первому уровню АТХ-классификации к группе J «Противомикробные препараты системного действия». Распределение назначений пациентам по возрастным группам было следующее: новорожденные (0 – 27 дней) – 0,3% (3 назначения); дети грудного и младшего возраста (1 – 23 месяца) – 13,5% (142 назначения); дети дошкольного возраста (2 – 5 лет) – 50,9% (536 назначений); пациенты школьного возраста (6 – 11 лет) – 27,4% (288 назначений); пациенты подросткового возраста (12 – 17 лет) – 7,9% (83 назначения).

Установлено, что на втором уровне АТХ-классификации большая часть назначений относится к группе J01 «Антибактериальные препараты системного действия» – 83,8%, далее идут препараты из групп J05 «Противовирусные препараты системного действия» – 12,4% и J02 «Противогрибковые препараты системного действия» – 3,8%. Лекарственные препараты, которые относятся к группам J04 «Препараты, активные в отношении микобактерий», J06 «Имунные сыворотки и иммуноглобулины» и J07 «Вакцины» в исследуемой выборке не выявлено.

Далее был проведен анализ ассортимента ЛП третьего уровня АТХ классификации для группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия», так как эта группа была наибольшей по количеству назначений. На этом уровне наиболее часто назначались ЛП из группы J01C «Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины». (табл. 1.). Из назначенных антибактериальных препаратов системного действия чаще всего использовалась комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой – 56,3% от числа назначений в группе J01. Данное сочетание действующих веществ (ДВ) встречалось в таких лекарственных формах, как: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (75,7% от общего числа назначений данной комбинации ДВ); гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (12,7%); таблетки диспергируемые (7,4%); таблетки, покрытые пленочной оболочкой (4,2%).

Всего в исследуемой выборке было 18 антибактериальных препаратов из группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия» (табл. 1). Из них 11 ЛП входят в примерный перечень основных лекарственных средств для детей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и 13 – в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП. Установлено, что ни один из назначенных ЛП данной группы не имел статус «детский».

Таблица 1

Анализ назначений ЛП по третьему уровню АТХ-классификации			
Код АТХ	Группа АТХ	Международное непатентованное наименование	Назначения ЛП, %
J01A	Тетрациклины	Доксициклин	1,5
J01C	Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины	Амоксициллин	1,0
		Бензилпенициллин	0,7
		Амоксициллин + Клавулановая кислота	56,3
J01D	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты	Цефуроксим	11,4
Цефиксим		10,0	
J01E	Сульфаниламиды и триметоприм	Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	0,8
J01F	Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	Джозамицин	3,6
		Кларитромицин	4,4
		Азитромицин	3,6
J01M	Антибактериальные препараты производные хинолона	Офлоксацин	0,1
		Ципрофлоксацин	0,6
		Левифлоксацин	0,2
J01X	Другие антибактериальные препараты	Метронидазол	0,8
		Фуразидин	3,7
		Фуразолидон	0,1
		Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	0,2
		Сангвинарина гидросульфат + Хелеритрина гидросульфат	1,0
Всего назначений			100

На третьем этапе исследования нами были рассмотрены случаи назначения антибактериальных ЛП детям не по инструкции. От общего числа назначений препаратов из группы J01 14,0% мы отнесли к off-label. В данном исследовании к off-label относились случаи, когда ЛП назначался детям в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению (ИМП) препарата (табл. 2.).

Для предотвращения распространения антибактериальной устойчивости ВОЗ выпустила классификацию антибиотиков, в которой препараты разделены на 3 группы: доступные (Access), поднадзорные (Watch) и резервные (Reserve). Антибиотики из группы

«доступные» имеют широкий спектр активности против наиболее часто встречающихся патогенов и обладают более низким потенциалом развития устойчивости. В группе «поднадзорные» антибиотики имеют наиболее высокий потенциал развития резистентности. Антибиотики из третьей группы «резервные» должны рассматриваться к применению только в крайних случаях при заболеваниях, вызванных микроорганизмами со множественной резистентностью, когда не остается другой альтернативы [3]. В нашем исследовании 38,9% антибиотиков входят в группу «доступные», 44,4% входят в группу «поднадзорные», остальные отсутствуют в классификации ВОЗ.

Таблица 2

Лекарственные препараты, назначаемые off-label		
Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Противопоказания детям (в соответствии с ИМП)
Доксициклин	Таблетки диспергируемые	до 8 лет
Амоксициллин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 13 —«—
Бензилпенициллин	Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения	до 12 —«—
Амоксициллин + Клавулановая кислота	Таблетки диспергируемые	до 12 —«—
	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	до 12 —«—
Офлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 18 —«—
Ципрофлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 5 —«—
Левифлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	до 18 —«—
Метронидазол	Таблетки	до 6 —«—
Фуразидин	Таблетки	до 18 —«—
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	Капли ушные	до 18 —«—

Заключение

Проведенный анализ назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной педиатрической практике позволяет сделать вывод о том, что несмотря на широкий выбор ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, встречаются случаи назначения препа-

ратов, не соблюдая инструкции. Для рационализации антибиотикотерапии считаем целесообразным внесение антибактериальных препаратов в предложенные нами рекомендации для медицинских и фармацевтических работников, а именно в «Список ЛП, которые необходимо назначать с осторожностью в педиат-

рической практике». Данный список включает в себя в том числе информацию о возрастных ограничениях, рекомендации о возможности или невозможности назначения ЛП детям и

обоснования данных рекомендаций (в соответствии с ИМП, а также с данными зарубежных и отечественных источников литературы).

Сведения об авторах статьи:

Сотникова Людмила Игоревна – ассистент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: trubnikova_li@pfur.ru.

Лоскутова Екатерина Ефимовна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: loskutova_ee@pfur.ru.

Курашов Максим Михайлович – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Email: kurashov_mm@pfur.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов, С.К. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии / С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 3-4. – С. 81-91.
2. Kidney Transplantation in Abernethy Malformation: A Case Report / T. Kruszyna [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2022. – Vol. 54, № 4. – P. 1155-1157.
3. Anaba, A. Antibiotic use in paediatrics / A. Anaba, A.B. Adenuga // Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. – 2021. – Vol. 1. doi: 10.1016/j.rcsop.2021.100003.
4. Савченкова, Л.В. Фармакоэпидемиологический мониторинг самолечения антимикробными препаратами в Республике Таджикистан / Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №3(93). – С. 65-71.
5. Appropriateness of antibiotic prescriptions during hospitalization and ambulatory care: a multicentre prevalence survey in Korea / Park S.Y. [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2022. – Vol. 29. – P. 253-258.
6. Successful antibiotic stewardship in hospitalised children in a developing nation / F. Mustafa [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2020. – Vol. 23. – P. 217-220.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» №2045-р от 25.09.2017 // [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/ (дата обращения: 10.10.2023)
8. Халимова, А.А. Обзор рынка антибиотиков и оценка перспектив его развития / А.А. Халимова // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2023. – Т. 25, №1. – С. 77-83.
9. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции / И. А. Захаренков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220-225.
10. Аналитический отчет: Фармацевтический рынок России итоги 2022 г. / DSM Group. – М. – 2023. – 130 с.
11. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений / А.Р. Титова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – №3. – С. 43-52.
12. Григорьев, К. И. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиатрической практике / К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 197(1). – С. 5-13.
13. Хайрутдинова, А.Г. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов в педиатрии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, И.Р. Валиуллина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 26-31.
14. Bayesian model-guided antimicrobial therapy in pediatrics / H.T. Bunn [et al.] // Frontiers Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – P. 01-08.

REFERENCES

1. Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64(3-4):81-91. (in Russ.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100020
2. Kruszyna T., Rogala J., Jedrychowski T. [et al.] Kidney Transplantation in Abernethy Malformation: A Case Report. Transplantation Proceedings. 2022; 54(4):1155-1157. (in Engl) DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.02.013
3. Anaba A., Adenuga A.B. Antibiotic use in paediatrics. Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. 2021; 1. (in Engl) DOI: 10.1016/j.rcsop.2021.100003
4. Savchenkova L.V., Saidova M.N. Pharmacoepidemiological monitoring of self-treatment by anti-microbial preparations in the republic of Tajikistan. Bashkortostan Medical Journal. 2021; 16(3):65-71. (in Russ.)
5. Park S.Y., Moon S.M., Kim B. [et al.] Appropriateness of antibiotic prescriptions during hospitalization and ambulatory care: a multicentre prevalence survey in Korea. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2022; 29:253-258. (in Engl) DOI: 10.1016/j.jgar.2022.03.021
6. Mustafa F., Koekemoer L.A., Green R.J. [et al.] Successful antibiotic stewardship in hospitalised children in a developing nation. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020. 23:217-220. (in Engl) DOI: 10.1016/j.jgar.2020.09.014
7. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii «Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoi rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii» №2045-r ot 25.09.2017 (Decree of the Government of the Russian Federation "On approval of the Strategy for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation") // [Elektronnyi resurs]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/ (in Russ.)
8. Khalimova A.A. Review of the antibiotics market and evaluation of its development prospects. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2023; 25(1):77-83. (in Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-77-83.
9. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. [et al.] Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2022; 24(3):220-225. (in Russ.) DOI: 10.36488/cmac.2022.3.220225
10. Analiticheskii otchet: Farmatsevticheskii rynek Rossii itogi 2022 g. / DSM Group. Moskva. 2023. P. 130
11. Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A. [et al.] Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. Good clinical practice. 2017; (3):43-52. (in Russ.)
12. 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
13. Khayrutdinova A.G., Kulagina L.Yu., Valiullina I.R. Clinical pharmacology of antibacterial drugs in Pediatrics. Practical medicine. 2021; 19(4): 26-31. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-26-31
14. Bunn H.T., Gobburu J.V.S., Floryance L.M. Bayesian model-guided antimicrobial therapy in pediatrics. Frontiers Pharmacology. 2023. 14:1118771. (in Engl) DOI: 10.3389/fphar.2023.1118771