

Н.Б. Лазарева<sup>1</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, Е.В. Реброва<sup>1</sup>, А.Ю. Рязанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

## Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии

### Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 21.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Полипрагмазия как причина ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения как в мире, так и, предполагаемо, в России. Клинически полипрагмазия проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов на цели здравоохранения. Единого определения полипрагмазии в педиатрической практике не существует. При этом обычно учитывают количество и продолжительность приема лекарств, классы лекарственных препаратов, пригодность лекарств, состояние здоровья и клинические условия. Актуальным остается изучение связи существующих моделей назначения лекарственных препаратов с возникновением нарушений здоровья у детей. В обзоре изложены результаты современных исследований по этой проблеме.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, дети, педиатрия, безопасность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

**(Для цитирования):** Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Стремительный прогресс в создании и применении огромного числа лекарственных препаратов (ЛП), с одной стороны, позволяет повысить эффективность лечения, а с другой — способен нанести значительный вред здоровью пациентов вследствие развития нежелательных лекарственных реакций. В настоящее время полипрагмазия как результат ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения, обусловленной снижением эффективности проводимой фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов на цели здравоохранения — как государственных, так

и личных средств. В отличие от гериатрической практики, работ, посвященных детской полипрагмазии, крайне мало. Однако имеющиеся на настоящий момент данные заставляют задуматься о широком распространении данного явления, особенно среди госпитализированных пациентов [1].

### ПОЛИПРАГМАЗИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНОЛОГИИ

Термин «полипрагмазия» (polypragmasia, от греч. poly — много, pragma — предмет, вещь; или в зарубежной литературе — polypharmacy, от греч. poly — много, pharmasy — лекарство) впервые появился в медицин-

Natalia B. Lazareva<sup>1</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Ekaterina V. Rebrova<sup>1</sup>, Anastasia Yu. Ryazanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

## Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions

The polypharmacy as the reason of iatrogeny is topical problem of health care both in Russia and in the world. Clinical aspects of polypharmacy come out as pharmacotherapy efficiency decrease and development of severe adverse drug effects as well as health care cost increase. There is no uniform definition of polypharmacy in pediatric practice. However quantity and duration of medicine administration, medicine class, medicine eligibility, medical conditions and clinical conditions are usually considered. The correlations between existing medicines prescription models and health problems in children appears relevant. The results of recent researches on this problem are presented in the review.

**Key words:** polypharmacy, children, pediatrics, safety, medicines, pharmacoepidemiology.

**(For citation):** Lazareva Natalia B., Shikh Evgenia V., Rebrova Ekaterina V., Ryazanova Anastasia Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039

ской литературе более 150 лет назад. В то время его относили исключительно к многокомпонентным прописям ЛП [2, 3]. В каталог естественнонаучной литературы с индексацией MeSH (Medical Subject Headings, медицинские предметные рубрики) базы данных Национальной медицинской библиотеки США Medline термин «polypharmacy» был включен лишь в 1997 г. [4], и с тех пор нередко используется в литературе с различными смысловыми значениями и определениями.

Часто под «полипрагмазией» или «полифармацией» подразумевают одновременное назначение пациенту до пяти и более ЛП. В частности, в систематическом обзоре N. Masnoon и соавт. (2017) были проанализированы англоязычные статьи по проблеме определения «полипрагмазии», опубликованные в период с 2000 по 2016 г. Из 1156 статей по данной теме 110 были включены в анализ. Было показано, что почти в половине работ (46%) под «полипрагмазией» понимали назначение именно  $\geq 5$  ЛП [5]. В приказе Министерства здравоохранения РФ № 575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» в пункте 6 прописано, что в случае необходимости одномоментного назначения больному  $\geq 5$  наименований ЛП или  $> 10$  наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) следует направить больного на консультацию к клиническому фармакологу [6].

Принимая во внимание тот факт, что полипрагмазия часто приводит к межлекарственным взаимодействиям и развитию неблагоприятной побочной реакции, с одной стороны, а также то, что зачастую одновременное назначение нескольких ЛП может быть выгодно в плане клинической эффективности, на наш взгляд, правомерной с точки зрения клинической фармакологии выглядит определение, предложенное Д. Сычёвым и соавт., что полипрагмазию следует определять как «одновременное необоснованное назначение большого количества лекарств» [1]. Считаем, что данное определение может быть актуальным в педиатрической практике.

Полипрагмазию классифицируют как обоснованную и необоснованную [1]. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтического эффекта назначается несколько ЛП с постоянным мониторингом их эффективности и безопасности. При необоснованной полипрагмазии используют препараты разных групп, способных вступать в межлекарственное взаимодействие и вызывать тяжелые нежелательные лекарственные реакции; мониторинг фармакологических эффектов не проводится, что чаще встречается при самолечении. Некоторые авторы классифицируют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛП), большую (одновременное назначение 5–9 ЛП) и чрезмерную (одновременное назначение 10 ЛП и более) [1].

Выделяют «рациональную» полипрагмазию, основанную на клинических доказательствах, полученных в ходе крупных фармакоэпидемиологических исследований. Однако и в этом случае полипрагмазия должна тщательно контролироваться на предмет безопасности из-за сохраняющегося высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций. То же самое можно сказать и о многих хронических заболеваниях в педиатрии. Тем не менее для многих вариантов комбинированной терапии, в том числе прописанной в клинических рекомендациях, недостаточно доказательств безопасности.

Известно, что для клинических исследований новых ЛП достаточно изучения их применения в виде монотерапии. Как следствие, мы часто не знаем о влиянии комбинированной терапии на течение заболевания и прогноз. Эта неопределенность еще более усиливается в педиатрической практике, где не хватает исследований эффективности и безопасности применения ЛП. Несмотря на имеющуюся неопределенность в безопасности ЛП у детей, потребление ЛП в педиатрической практике растет. Полипрагмазия является «нормой» для госпитализированных младенцев и детей [7]. В 2002 г. в США был принят Закон о наилучших ЛП для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act), основной целью которого является уменьшение количества врачебных ошибок, в том числе связанных с одновременным назначением большого числа ЛП госпитализированным детям [8].

Несмотря на широкое распространение проблемы, пока нет единого определения полипрагмазии в педиатрической практике [9–11]. При диагностировании полипрагмазии обычно учитываются такие факторы, как количество и продолжительность приема лекарств, классы ЛП, пригодность лекарств, состояние здоровья и клинические условия, что приводит к различным трактовкам [12]. Так, H. Chen и соавт. при изучении применения психотропных препаратов в амбулаторной педиатрической практике под полипрагмазией подразумевали одновременное применение  $\geq 2$  препаратов, классифицируя полипрагмазию по длительности одновременного применения ЛП (более 14, 30, 60 и 90 сут) [9]. J. Feinstein и соавт., анализируя страховые выплаты по государственной программе США Medicaid в амбулаторной педиатрической практике, по количеству назначаемых ЛП выделяли низкую полипрагмазию (low polypharmacy, 2–5 ЛП), среднюю (medium, 5–9) и высокую (high, более 10), а также по длительности курса одновременного назначения ЛП выделяли краткосрочную (1–30 сут) и длительную (более 30 сут) полипрагмазию [13].

Отсутствие консенсуса в отношении семантики и определений полипрагмазии в педиатрии вызывает нарастающий интерес исследователей и врачей к дальнейшему изучению данной проблемы. P. Bakaki и соавт. в 2018 г. провели систематический обзор с целью описания определений и терминологии детской полипрагмазии [12]. Были проанализированы базы данных Medline, PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Cochrane CENTRAL и Web of Science Core Collection. Из 4398 статей, посвященных детской полипрагмазии, авторы включили в обзор 363 исследования: 324 (89%) работы учитывали число одновременно применяемых ЛП, из них в 131 (36%) отмечена длительность одновременного приема ЛП, тогда как в 162 (45%) явно ее не определяли. В 295 (81%) исследованиях полипрагмазию определяли как назначение  $\geq 2$  ЛП, что существенно отличает педиатрическую полипрагмазию от определений, встречающихся в общей врачебной практике, в особенности в гериатрии, где в основу определения заложено, как уже упоминалось выше, одновременное применение  $\geq 5$  ЛП [5]. К наиболее распространенным комплексным определениям педиатрической полипрагмазии относились следующие:  $\geq 2$  одновременно применяемых в течение суток ЛП ( $n = 41$ );  $\geq 2$  одновременно применяемых ЛП в течение 31 сут ( $n = 15$ );  $\geq 2$  последовательных назначений ЛП в течение одного года ( $n = 12$ ) [12]. В проанализи-

рованных в систематическом обзоре исследованиях использовались различные термины для описания полипрагмазии, такие как «полифармация» (polypharmacy), «политерапия» (polytherapy), «комбинированная фармакотерапия» (combination pharmacotherapy), «среднее количество» (average number) и «сопутствующие лекарства» (concomitant medications). Наиболее часто используемыми терминами были «комбинация» (46%,  $n = 166$ ), «политерапия» (46%,  $n = 165$ ), «полифармация» (40%,  $n = 144$ ), «множественное назначение ЛП» (37%,  $n = 133$ ) и «среднее количество ЛП» (34%,  $n = 124$ ). «Среднее количество» ЛП обычно использовалось для описания полипрагмазии в ситуациях, когда рассматривалось большое количество ЛП, особенно в условиях стационара или при лечении множественных сопутствующих заболеваний. Термин «политерапия» чаще использовался при изучении фармакотерапии детской эпилепсии; в детской психиатрии и при изучении соматических заболеваний чаще использовали термин «полипрагмазия». Доля научных исследований, использующих термины «полипрагмазия» и «среднее число», со временем увеличилась, в то время как использование «совместного назначения/совместного лечения» — уменьшилось. Авторы проанализировали 162 исследования, которые предложили более 200 различных вариантов определений полипрагмазии в тексте. На основании полученных данных был сделан вывод, что отсутствие единого определения или терминологии затрудняет оценку качества медицинской помощи в отношении безопасности и эффективности полипрагмазии в педиатрии и указывает на необходимость стандартизации в этих вопросах [12]. Авторы систематического обзора рекомендовали указывать точное количество ЛП, а также продолжительность приема ЛП и способ назначения (параллельно или последовательно) в исследованиях, посвященных детской полипрагмазии. В качестве определения полипрагмазии в педиатрической практике авторы предлагают следующее: «Полипрагмазия — назначение или одновременный прием двух или более различных ЛП как минимум на один день» [12].

#### **ФАКТОРЫ РИСКА ПОЛИПРАГМАЗИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**

К основным факторам риска полипрагмазии относятся:

- социодемографические: возраст пациента (особенно 85 лет и старше), европеоидная раса, наличие высшего образования;
- состояние здоровья: коморбидность, хронические заболевания (артериальная гипертензия, анемия, бронхиальная астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.);
- доступность системы здравоохранения: проблемы преемственности и согласованности при назначении и применении лекарственных средств (ЛС) [14].

Известно, что при использовании 5 ЛП и менее частота нежелательных лекарственных реакций не превышает 5%, а при применении 6 ЛП и более она резко увеличивается — до 25% [15]. От 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛП являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [16].

Одновременное назначение большого количества ЛП наиболее часто встречается у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Так, в палате интенсивной терапии кардиологического профиля, по данным локаль-

ного исследования, на одного пациента в среднем приходилось 14,4 ЛП в день. Более 5 ЛС одновременно принимали 98,1% пациентов, больше 10 — 79,2% больных. В отделении общетерапевтического профиля на одного пациента в среднем приходилось 6,5 ЛП. Более 5 ЛС принимали 42,1% пациентов, больше 10 — 10,5%. Среднее количество препаратов на одного пациента хирургического профиля составило 6,0. Больше 5 ЛС одновременно получали 52,6% пациентов [17, 18].

Проблема полипрагмазии достаточно широко освещена в гериатрической практике, так как пациенты пожилого возраста страдают, как правило, несколькими хроническими заболеваниями, требующими назначения нескольких ЛП. Однако, в последнее время одновременное применение большого количества ЛП в педиатрической практике встречается все чаще, что может быть связано как с попыткой достижения клинической эффективности при лечении сложных и сочетанных патологий, так и с неблагоприятными последствиями в дальнейшем, такими как развитие нежелательных лекарственных реакций, межлекарственные взаимодействия, госпитализации, низкая комплаентность к терапии, высокая стоимость лечения [12].

Дети с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как астма, эпилепсия или муковисцидоз, получают несколько препаратов одновременно согласно существующим клиническим рекомендациям по ведению таких пациентов: например, пациентам с муковисцидозом могут назначаться панкреатические ферменты, поливитамины, антибиотики, противовоспалительные средства, бронхо- и муколитики [19]. Хотя эти пациенты будут получать комбинированную терапию практически постоянно, данные схемы лечения документируются соответствующим образом и отслеживаются для оптимального управления заболеванием [20].

#### **ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

C. Feudtner и соавт. изучали частоту назначения ЛП у госпитализированных пациентов детского возраста в США на основании двух крупных баз данных. Первая содержит информацию исключительно из детских стационаров (52 стационара, 491 451 госпитализаций, 365 868 детей), вторая — данные многопрофильных стационаров (411 стационаров, 260 740 госпитализаций, 221 559 детей) [21]. Обе базы данных охватывают 19,9% всех госпитализаций детей в США за 2006 год. Подобные базы данных позволяют проводить оценку эффективности и безопасности комбинированной фармакотерапии при сохранении информации о сроках и схемах назначения ЛП в течение госпитализации, тяжести течения заболевания и развитии осложнений, которые предшествуют или, наоборот, следуют за воздействием ЛП. Согласно полученным данным, среднее количество ежедневного назначения ЛП в стационаре на одного ребенка варьирует от 3 до 9, при длительных сроках госпитализации количество ЛП, назначаемых за время одной госпитализации, составляет от 21 до 42. Эти цифры меняются в зависимости от возраста ребенка, типа больницы и тяжести заболевания [21]. Наиболее часто детям всех возрастных групп назначали препараты для инфузионной терапии и растворы электролитов: их получали до 80% госпитализированных детей. На втором месте по частоте

те применения — антимикробные препараты (до 71% у детей до 1 года в педиатрических стационарах). Более 50% детей в возрасте 10–17 лет получали ненаркотические анальгетики/антипиретики, а также опиоидные анальгетики. Младенцам в специализированных детских стационарах наиболее часто назначали гепарин (42,9%), парацетамол (40,6%) и ампициллин (31,0%), в многопрофильных стационарах — ампициллин (38,9%), витамин К (31,0%) и эритромицин (29,8%) [21]. При анализе назначений ЛП в разных стационарах были выявлены существенные различия как в частоте назначений ЛП, так и в их структуре. Так, например, в одном из специализированных детских стационаров анализ назначений у 32 484 детей показал, что наиболее часто применялись парацетамол (40,5% пациентов), мидазолам (26,0%), морфин (24,4%), сальбутамол (22,4%), парацетамол+кодеин (22,4%), цефазолин (16,7%), ондансетрон (15,7%), ранитидин (15,1%) и ибупрофен (10,1%). Суммарно по всем стационарам наиболее часто назначались парацетамол (14,7% пациентов), лидокаин (11,0%), ампициллин (8,0%), гентамицин (6,6%), фентанил (6,6%), ибупрофен (6,3%), морфин (6,2%), ондансетрон (6,2%), цефтриаксон (5,6%) и сальбутамол (5,1%) [21]. Число одновременно назначенных ЛП при поступлении (1 сут госпитализации) и у пациентов, остающихся на стационарном лечении (30 сут госпитализации), а также кумулятивное число назначений всех ЛП с различными международными непатентованными наименованиями представлено в табл. [21].

Чрезвычайно высокий уровень полипрагмазии, описанный в исследовании С. Feudtner и соавт., поднимает вопросы безопасности пациентов, учитывая связь между полипрагмазией и развитием нежелательных лекарственных реакций [21–23]. Представляется необходимым проведение исследований безопасности применения комбинаций ЛП, наиболее часто назначаемых госпитализированным детям, особенно пациентам в отделениях интенсивной терапии, а также при сочетанных и тяжелых хронических заболеваниях, когда риск полипрагмазии наиболее высок. Кроме того, С. Feudtner и соавт. показали большую гетерогенность в количественном и качественном составе назначаемых ЛП, что позволяет предположить избыточное назначение большего количества ЛП и дает направление в отношении

разработки мер по уменьшению частоты полипрагмазии в детских стационарах [21–23].

М. Gogou и соавт. опубликовали результаты анализа терапии 163 детей, госпитализированных в университетскую клинику в Греции в 2017–2018 гг. с заболеваниями бронхолегочной системы [24]. За период госпитализации пациентов рассчитывали общее число назначенных препаратов. Полипрагмазия определялась как назначение свыше 7 ЛП и наблюдалась у 20,8% детей. Риск полипрагмазии не зависел от возраста и диагноза, но у детей с длительными сроками госпитализации частота полипрагмазии была выше [24].

В крупнейшем российском исследовании, посвященном оценке качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации, полипрагмазию определяли как использование двух или более препаратов, не соответствующих рекомендациям ВОЗ и национальным стандартам из-за недоказанной эффективности или повышения риска побочных эффектов. Анализ историй болезни показал, что самой главной проблемой является полипрагмазия, выявленная авторами исследования в 73–86% случаев в зависимости от региона. В отдельных лечебных учреждениях больному одновременно назначалось более 15–20 препаратов, при этом частота назначения нерациональной антибактериальной терапии (необоснованное назначение антибиотиков большинству госпитализированных детей, в том числе и при вирусных инфекциях) составляла в среднем 66% (61–77%), глюкокортикостероидов (в отсутствии признаков дыхательной недостаточности) — 17% (12–26%), инфузионной терапии — 30% (15–43%) [25].

Особого внимания заслуживает факт снижения частоты полипрагмазии с 76,5 до 21% после проведения обучающих мероприятий. В стационарах, где обучение среди медицинского персонала не проводилось, частота полипрагмазии оставалась неизменной [26, 27].

Р. Гудков в 2016 г. проводил анализ историй болезни 512 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в соматические отделения областной детской клинической больницы г. Рязани [28]. При этом автор в работе применял термин «комедикация», описывая ее как получение пациентом каких-либо лекарственных средств не по поводу основного заболевания, или, другими словами, как прием медикаментов по поводу

**Таблица.** Распространенность полипрагмазии среди госпитализированных детей в США в 2006 г. [21]

**Table.** Incidence of polypharmacy among hospitalized children in USA in 2016 [21]

| Показатели   | Специализированные детские стационары |         | Детские отделения многопрофильных стационаров |         |
|--|---------------------------------------|---------|---|---------|
|  | Сроки госпитализации                  |         |   |         |
|  | 1 сут                                 | 30 сут  | 1 сут   | 30 сут  |
| Одновременно назначенные ЛП (младенцы)                                   | 4 (11)                                | 4 (13)  | 3 (8)   | 3 (11)  |
| Одновременно назначенные ЛП (дети ≥ 1 года)                              | 5 (13)                                | 9 (20)  | 5 (12)  | 6 (15)  |
| Кумулятивное число назначений ЛП с различными МНН (младенцы)             | 4 (11)                                | 25 (51) | 3 (8)   | 21 (35) |
| Кумулятивное число назначений ЛП с различными МНН (дети 1 года и старше) | 5 (13)                                | 42 (66) | 5 (12)  | 25 (57) |

*Примечание.* Данные о числе назначенных ЛП представлены с указанием медианы (90-й перцентиль). ЛП — лекарственные препараты, МНН — международные непатентованные наименования.

*Note.* Data about the number of medication is presented with the indication of median (90th percentile). ЛП — medicines, МНН — international nonproprietary name.

сопутствующих заболеваний, симптомов или с профилактической целью. По данным анализа, в среднем за период госпитализации дети получили 3,85 препарата. Пять и более препаратов получали 18,8% пациентов. Средняя лекарственная нагрузка у детей с изолированной патологией составила 3,1 ЛП, с двумя патологиями — 3,72, более двух патологий — 4,43 ЛП за период госпитализации [28].

### **ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

Проблема полипрагмазии в педиатрической практике затрагивает не только стационарное звено, но и амбулаторную практику. Наибольшее число публикаций по вопросам полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике посвящено назначению психотропных ЛП детям с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройствами шизофренического спектра, тревожными расстройствами, биполярными нарушениями и расстройствами аутистического спектра.

S. Dosreis и соавт. изучали назначение психотропных препаратов 16 969 пациентам в возрасте до 20 лет с диагнозом психического заболевания или психического состояния в системе усыновления в 2003 г. За полипрагмазию принимали одновременное назначение  $\geq 2$  антипсихотиков в течении 30 и более суток. Было показано, что распространенность полипрагмазии варьировала от 19 до 24% в различных системах усыновления [29].

D. Spence и соавт. ретроспективно проанализировали показатели полипрагмазии среди детей с расстройствами аутистического спектра за период с 2001 по 2009 г. К полипрагмазии относили одновременное назначение  $\geq 2$  классов ЛП в течение 30 и более суток. Среди 33 565 детей с аутизмом 64% пациентов получали 1 психотропное лекарство, 35% детей получали одновременно ЛП  $\geq 2$  классов, 15% назначались ЛП  $\geq 3$  классов одновременно [30]. Полипрагмазия чаще регистрировалась у детей более старшего возраста, а также у детей, посещавших психиатра, в том числе с признаками сопутствующих состояний (судороги, СДВГ, тревожность, биполярное расстройство или депрессия). Распространенными комбинациями классов были антидепрессанты и препараты для лечения СДВГ, антипсихотики и препараты для лечения СДВГ, антипсихотики и антидепрессанты и все три группы (антипсихотики, антидепрессанты и препараты для лечения СДВГ). У детей с полипрагмазией средняя продолжительность одновременного приема препаратов составила 346 сут [30].

Увеличение частоты назначения нейролептиков второго поколения наряду с другими психотропными препаратами детям и подросткам вызывает повышенное беспокойство в связи с высоким риском развития метаболических нарушений [31]. В настоящее время имеются крайне ограниченные данные относительно использования нескольких лекарств для краткосрочного контроля острых психотических состояний. Американская академия детской и подростковой психиатрии (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP) заявляет, что «использование нескольких лекарств у пациентов с рефрактерностью к психотропным препаратам возможно при необходимости, но не было тщательно изучено, и врачи должны действовать с осторожностью». AACAP рекомендует избегать одновременного использования

нескольких психотропных препаратов из-за увеличения риска развития нежелательных лекарственных реакций и отсутствия доказательств в поддержку использования комбинированной терапии [32]. В результате анализа 15 исследований N. Toteja и соавт. установили, что распространенность полипрагмазии составляет в среднем 1 на 10–11 подростков, которые получали психотропные препараты [33].

J. Jureidini и соавт. анализировали исследования, в которых изучалась комбинированная фармакотерапия психических расстройств у детей и подростков. Среди всех комбинаций наиболее часто назначали центральный симпатолитический агент (например, клонидин) со стимулирующей терапией для лечения СДВГ: в настоящее время эта комбинация одобрена в США, тем не менее необходимы дальнейшие исследования других вариантов комбинированной фармакотерапии в детской психиатрии [34].

Данные о полипрагмазии непсихотропных препаратов в амбулаторной педиатрии в литературе встречаются еще реже. Так, С. Feinstein и соавт. проанализировали амбулаторные карты 242 230 детей в платной системе страхования, наблюдавшихся в течение не менее 12 мес в 2006–2008 гг. [35]. Одновременное назначение  $\geq 2$  ЛП хотя бы на 1 день наблюдалось у 35% детей. Среди пациентов с низкой полипрагмазией (одновременное назначение 2–4 препаратов) чаще всего встречалась комбинированная антимикробная терапия. Пациенты с более высокой глубиной полипрагмазии (более 5 препаратов) подвергались воздействию менее распространенных лекарств (психотропных, противосудорожных, сердечно-сосудистых, опиоидов). Из 47 972 пациентов, получавших  $\geq 3$  ЛП одновременно, 50% подвергались воздействию в течение  $< 15$  сут, 25% — в течение 15–38 сут, 15% — в течение 39–111 сут, 10% — в течение 112–327 сут. Риск полипрагмазии был связан с увеличением возраста ребенка, наличием тяжелого хронического заболевания и чаще наблюдался у мальчиков [36].

Э. Землякова и соавт. в 2012 г. проводили анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами на основе данных 300 амбулаторных карт. Наиболее часто применяемыми препаратами у детей были противовирусные средства и иммуномодуляторы: их получали 97,1% пациентов. Одновременно с этим нестероидные противовоспалительные средства назначались 10% детей (парацетамол и Нурофен), муколитики (Лазолван, АЦЦ, бромгексин) — 15%, антигистаминные (Супрастин) — 4%. По данным анализа, 15% детей одновременно получали 4–5 препаратов, что было расценено авторами как полипрагмазия [37].

А. Фёдоров и соавт. изучали распространенность полипрагмазии в детских поликлиниках г. Москвы. По данным исследования, от 85 до 90% детей первого года жизни имеют диагноз перинатальной энцефалопатии, от 1/3 до половины из них необоснованно получают длительными курсами различные препараты неврологического профиля, зачастую в комбинациях. Так, 34% всех детей из двух поликлиник Юго-Западного административного округа Москвы и Зеленограда в возрасте до 1 года получали препараты «неврологического профиля» (всего 18 разных средств), из них 50–70% детей — по 2–4 и более препаратов [38].

Уровень полипрагмазии в педиатрической практике как в США, так и, предполагаемо, в России достаточ-

но высок, но самая большая проблема заключается в отсутствии информации, которая могла бы прояснить, представляют ли существующие модели назначения ЛП реальную проблему для пациентов. Стационарная педиатрическая помощь сложна, не существует четких ответов на вопрос, какие же лекарства и комбинации лекарств являются лучшими для госпитализированного ребенка. Безусловно, облегчение симптомов должно быть в приоритете при назначении лечения. Наряду с ограничением избыточного или неоправданного назначения ЛП для облегчения симптомов (нестероидные противовоспалительные средства при субфебрильной температуре) пациенты не должны страдать от ограниченного назначения ЛП или необоснованного страха за неблагоприятные последствия, например, как это было в случае с трагическим ограничением применения наркотических анальгетиков в детской онкологии [39, 40].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как педиатрическая полипрагмазия наиболее распространена в условиях стационара, где острые заболевания или инвазивные процедуры стимулируют одновременное использование большого количества лекарственных препаратов, амбулаторная полипрагмазия все чаще встречается у детей и также заслуживает дальнейшего изучения. В амбулаторной педиатрической практике неблагоприятные эффекты связаны с кратковременным назначением нескольких ЛП. Долгосрочные последствия совокупного воздействия ЛП могут быть не менее важны, чем кратковременный симптоматический эффект от назначенной терапии. Фармакотерапия хронических заболеваний, начавшаяся в детском возрасте, часто продолжается десятилетиями — далеко за пределами продолжительности любых испытаний ЛП

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view. *Ter Arkh*. 2016;88(12):94–102. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
2. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. The King's Fund; 2013. Available from: [www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field\\_publication\\_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf](http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf).
3. Friend DG. Polypharmacy — multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med*. 1959;260(20):1015–1018. doi: 10.1056/NEJM195905142602005.
4. PubMed: NCBI [Internet]. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
6. Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “клиническая фармакология”». [Order № 575n Ministry Of Health Russia «Ob utverzhenii poruyadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilyu “klinicheskaya farmakologiya”», dated 2012 November 2. (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossiiot-2-noyabrya-2012-g-575n>. Ссылка активна на 15.01.2019.
7. Morden NE, Goodman D. Pediatric polypharmacy: time to lock the medicine cabinet? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):91–92. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.162.
8. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, et al. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):9–16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161.
9. Chen H, Patel A, Sherer J, Aparasu R. The definition and prevalence of pediatric psychotropic polypharmacy. *Psychiatr Serv*. 2011;62(12):1450–1455. doi: 10.1176/appi.ps.000642011.
10. DosReis S, Zito JM, Safer DJ, et al. Multiple psychotropic medication use for youths: a two-state comparison. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(1):68–77. doi: 10.1089/cap.2005.15.68.
11. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, et al. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid Population, 1998–2003. *Clin Ther*. 2007;29(1):183–195. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.002.
12. Bakaki PM, Horace A, Dawson N, et al. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0208047. doi: 10.1371/journal.pone.0208047.
13. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:1049–1057. doi: 10.1002/pds.3843.
14. Wright R, Sloane R, Pieper C, et al. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(5):271–280. doi: 10.1016/j.amjopharm.2009.11.002.
15. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94. doi: 10.1517/14740338.2012.631910.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. В. Ших** сотрудничает с ООО «Пфайзер Инновации», получала гонорары за чтение лекций.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Evgenia V. Shikh** — works in collaboration with Pfizer Innovations LLC, receives fees for lecturing.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**Н. Б. Лазарева**

<https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

**Е. В. Ших**

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

**Е. В. Реброва**

<https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

**А. Ю. Рязанова**

<https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

16. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215–220. doi: 10.1159/000218100.
17. Некрасова ЕА, Горюшкина АА. Сравнительный анализ риска межлекарственного взаимодействия у пациентов терапевтического и хирургического профиля. / Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22–23 апреля 2015. — Волгоград; 2015. — С. 370–371. [Nekrasova YeA, Goryushkina AA. Sravnitel'nyy analiz riska mezhlekarstvennogo vzaimodeystviya u patsiyentov terapevticheskogo i khirurgicheskogo profilya. / Materialy 73-y otkrytoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchonykh i studentov VolGМУ s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny»; dated 2015 April 22–23. Volgograd; 2015. pp. 370–371. (In Russ.)]
18. Сергеева ВМ, Привальцева НС. Оценка риска межлекарственного взаимодействия у пациентов кардиологического отделения стационара г. Волгограда. / Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22–23 апреля 2015. — Волгоград; 2015. — С. 309. [Sergeyeva VM, Prival'tseva NS. Otsenka riska mezhlekarstvennogo vzaimodeystviya u patsiyentov kardiologicheskogo otdeleniya statsionara g. Volgograda. Materialy 73-y otkrytoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchonykh i studentov VolGМУ s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny»; dated 2015 April 22–23. Volgograd; 2015. P. 309. (In Russ.)]
19. Mogayzel PJ, Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
20. Horace AE, Ahmed F. Polypharmacy in pediatric patients and opportunities for pharmacists' involvement. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;4:113–126. doi: 10.2147/IPRPS64535.
21. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, et al. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):9–16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161.
22. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36–41. doi: 10.1016/j.amjopharm.2006.03.002.
23. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):639–645. doi: 10.1002/pds.1761.
24. Gogou M, Giannopoulos A, Haidopoulou K. Polypharmacy in children hospitalized due to respiratory problems: data from a university hospital [abstracts]. Conference: ERS International Congress; 2018. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1349.
25. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 214–223. [Kulichenko TV, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Pediatric Health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn688.
26. Мухортова С.А. Аудит и поддерживающий мониторинг как инструмент повышения качества стационарной медицинской помощи детям в регионах Российской Федерации: на примере Ростовской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 2017. — 25 с. [Mukhortova SA. Audit i podderzhivayushchij monitoring kak instrument povysheniya kachestva statsionarnoj meditsinskoj pomoshchi detyam v regionakh Rossijskoj Federatsii: na primere Rostovskoy oblasti. [dissertation abstract] Moscow: FGAU «Natsional'nyy meditsinskij issledovatel'skij tsentr zdorov'ya detej» Minzdrava Rossii; 2017. 25 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01008712581>. Ссылка активна на 14.04.2019.
27. Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 192–197. [Mukhortova SA, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, et al. Supportive supervision as a technology of improving the quality of hospital care delivery. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):192–197. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v14i3.1744.
28. Гудков РА. Комедикация в структуре лекарственной нагрузки у детей в стационаре // *Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина*. — 2016. — № 4. — С. 60–67. [Gudkov RA. Comedication in the structure of drug burden in children in hospital. *Vestnik RUDN. Meditsina*. 2016;(4):60–67. (In Russ.)]
29. Dosreis S, Yoon Y, Rubin DM, et al. Antipsychotic treatment among youth in foster care. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1459–1466. doi: 10.1542/peds.2010-2970.
30. Spencer D, Marshall J, Post B, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132(5):833–840. doi: 10.1542/peds.2012-3774.
31. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, et al. Growth in the concurrent use of antipsychotics with other psychotropic medications in Medicaid-enrolled children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(9):960–970. doi: 10.1016/j.jaac.2014.05.010.
32. AACAP.org. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents [Accessed 2015 March 2]. Available from: [http://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/practice\\_parameters/Atypical\\_Antipsychotic\\_Medications\\_Web.pdf](http://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf).
33. Toteja N, Gallego JA, Saito E, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in children and adolescents receiving antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(7):1095–1105. doi: 10.1017/S1461145712001320.
34. Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Pediatr Drugs*. 2013;15(5): 377–391. doi: 10.1007/s40272-013-0032-6.
35. Feinstein JA, Feudtner C, Kempe A. Adverse drug event-related emergency department visits associated with complex chronic conditions. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1575–1585. doi: 10.1542/peds.2013-3060.
36. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1049–1057. doi: 10.1002/pds.3843.
37. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных заболеваний участковыми педиатрами // *Практическая медицина*. — 2012. — № 7–1. — С. 121–125. [Zemlyakova EI, Shakirova EM, Safina LZ. Expert analysis treatment of acute respiratory infection by pediatricians. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(7-1):121–125. (In Russ.)]
38. Фёдоров АМ, Саломова СР. Полипрагмазия в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6. — № 5. — С. 107–109. [Fedorov A, Salomova S. Polypragmasy in paediatrics. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(5):107–109. (In Russ.)]
39. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA*. 2003;290(18):2464–2469. doi: 10.1001/jama.290.18.2464.
40. Orsey AD, Belasco JB, Ellenberg JH, et al. Variation in receipt of opioids by pediatric oncology patients who died in children's hospitals. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):761–766. doi: 10.1002/pbc.21824.