

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Ключові слова: діти, системні захворювання сполучної тканини, застосування лікарських препаратів off-label, ритуксимаб.

ДО ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІСТЬ І ПРИЙНЯТНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ OFF-LABEL У ДИТЯЧІЙ РЕВМАТОЛОГІЇ НА ПРИКЛАДІ ДОСВІДУ ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ У ДІТЕЙ ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМИ ДО ТЕРАПІЇ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Застосування препарату off-label у випадках, вікових групах та дозуваннях, що відрізняються від офіційної інструкції, — доволі поширене явище у країнах Європи та США. Для педіатрії загалом та дитячої ревматології зокрема застосування off-label інколи буває єдиним можливим рішенням, особливо при життєзагрожуючих станах у дітей, у зв'язку із браком зареєстрованих лікарських форм для пацієнтів молодше 18 років. **Мета:** проаналізувати власний досвід застосування ритуксимабу у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини. **Об'єкт:** педіатричні пацієнти із резистентними до терапії системними захворюваннями сполучної тканини. **Методи:** опрацювання даних медичної документації. **Результати:** надана порівняльна характеристика п'яти випадків застосування ритуксимабу off-label у пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України». **Висновки:** питання про призначення препаратів off-label необхідно вирішувати вкрай ретельно, оскільки кожен із цих препаратів, окрім потенційної користі, несе ризик для здоров'я пацієнта. Проте у разі дотримання всіх протокольних методів лікування, коли стан здоров'я та якість життя хворого продовжують загрозливо погіршуватися, важливо мати змогу провести ескалацію терапії до розвинення незворотних критичних змін в органах та системах.

«Off-label use of drugs» — так називають призначення медикаментозних засобів за показаннями, у вікових групах, дозуваннях, шляхах введення, що відрізняються від рекомендованих у затвердженій інструкції. Нам здається, що призначення ліків off-label відбувається рідко, проте це не зовсім так. Найчастіше призначають лікарські засоби поза межами інструкцій саме дітям (35% — в Європі та 23% — у США), вагітним, пацієнтам з орфанними захворюваннями, хворим онкологічного профілю, та пацієнтам із захворюваннями, для яких ще не розроблене лікування [1–4]. Причому в США до 75%, а в Європі до 50% усіх препаратів, що призначаються дітям, офіційно не дозволені в цій віковій групі (наприклад у новонароджених і підлітків).

Щорічно тільки у США на нерегламентовані призначення дітям витрачається 270 млн дол. США (що становить 40% усіх витрат на лікарські засоби) [5, 6]. Найчастіше призначення ліків із порушеннями показань, тривалості й частоти застосування відбуваються у вікових групах 2–13 років, хоча суттєві порушення використання кратності та дозування досить часто спостерігаються і у дітей віком до 2 років [5]. Зауважимо, що незважаючи на наявність небажаних ефектів лікування при застосуванні препаратів off-label у дитячому віці практично не відзначені фатальні випадки, безпосередньо спричинені їх використанням [5]. Із 2010 р. значна увага Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and

Drug Administration — FDA) приділяється безпеці призначення біологічних препаратів у дітей, оскільки вони становлять значну долю препаратів, які застосовують у лікуванні пацієнтів із багатьма тяжкими інвалідизуючими хворобами (ревматичними, онкологічними, генетично зумовленими тощо).

В Україні дитячі ревматологи взагалі можуть використовувати у клінічній практиці незначну кількість препаратів, що пов'язане з віковими обмеженнями та відсутністю реєстрації «дитячих» форм випуску ліків. Так, серед нестероїдних протизапальних препаратів маємо змогу застосовувати з першого року дитини лише препарати ібупрофену, з 5-річного віку дозволене використання диклофенаку натрію, з 12 років — німесуліді та з 14 років — мелоксикаму. Значно менше обмежень існує у педіатрів за необхідності призначення глюкокортикоїдів (дозволені преднізолон, метилпреднізолон) та базисних хворобо-модифікуючих засобів (дозволені метотрексат, циклофосфамід, циклоспорин, азатиоприн, сульфасалазин та хінолонові засоби).

Це відбувається перш за все внаслідок необхідності проведення додаткових рандомізованих клінічних досліджень (РКД) у дітей, що затримує реєстрацію препаратів на роки порівняно з дорослими. Проте самі по собі РКД є дорогі, часозатратними, вони завжди слідує за основною гіпотезою і ніколи не охоплюють всі хвороби, всі етапи хвороби, всі групи пацієнтів, причому хворі, які не відповідають на лікування, з досліджень часто виключаються. Зазначене призводить до того, що дуже мала кількість захворювань у дитячій ревматології мають затверджені показання до призначення генно-інженерних препаратів біологічної терапії (ГІБТ). Так, в усьому світі за результатами завершених РКД для поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту зареєстровано всього 5 біологічних препаратів, системного — 3, ентезит-артриту — 2, псоріатичного — 1, увеїту — 1; 2 засоби зареєстровані з показаннями лікування пацієнтів із автозапальними синдромами (в Україні — жоден); жодний біологічний препарат не зареєстрований для лікування хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), ювенільну склеродермію, ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) та системний васкуліт (СВ) у дітей. Причому для терапії у таких надтяжких станах, як синдром гіперактивації макрофагів, за таких хвороб, які рефрактерні до попереднього лікування, немає офіційно рекомендованих для дітей ліків ГІБТ взагалі [7]. В Україні препарати ГІБТ зареєстровані лише за показанням «ювенільний артрит» (можливе застосування трьох інгібіторів фактора некрозу пухлини- α (два з них можна призначати дітям віком від 2 років, один — із 6 років), з двох років можна застосовувати інгібітори інтерлейкіну-6), тоді як всі інші системні захворювання сполучної тканини у дітей не мають затверджених показань для їх призначення особам віком до 18 років.

Тому саме в педіатричній клінічній практиці частіше застосовують інші шляхи впровадження нових методів лікування. Першим напрямком такого альтернативного підходу до створення стратегії тера-

пії при тому чи іншому захворюванні є розроблення консенсусних узгоджень. При цьому на підставі огляду даних літератури і результатів проведених досліджень випадок-контроль створюється консенсусне узгодження групою експертів, яке потім обговорюється ширше, та формуються певні рекомендації. Таким способом створені рекомендації Альянсу досліджень дитячого артриту та ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance — CARRA) з лікування локальної склеродермії, люпус-нефриту у дітей, питань ініціації ГІБТ при ювенільних артритах та її припинення. Вони передбачають певну кількість варіантів лікування, які може вибрати лікар з подальшою можливістю оцінення їх результатів як проспективного відкритого порівняльного дослідження в реальній клінічній практиці.

Другою важливою альтернативною тактикою розроблення схем лікування в педіатрії є концепція екстраполяції. У разі спроб екстраполяції даних попередніх досліджень (проведених у дорослих, при інших нозологічних одиницях тощо) перш за все оцінюється, чи достатній обсяг накопичених знань щодо цього лікарського засобу, потім вибирається, при яких захворюваннях або їх синдромах можна припустити, що цей препарат буде ефективним. Після цього необхідно вирішити, якої саме інформації недостатньо, як її можна отримати та оцінити ризики потенційного застосування препарату off-label. Причому слід враховувати, що застосування засобів зі свого попереднього досвіду або експертної думки також є неявною або інтуїтивною екстраполяцією, а використання наукових даних, отриманих поза РКД, — явною екстраполяцією. Оскільки близько $\frac{3}{4}$ лікарських засобів не вивчали в РКД у дітей, очевидно, що всі педіатри протягом клінічної практики майже постійно використовують саме метод екстраполяції.

Безумовно, призначення препаратів off-label має свої недоліки і переваги. Його перевагами є розширення можливостей раннього доступу до нових потенційно цінних стандартів лікування, впровадження пацієнторієнтованої медицини, це може бути єдиним шансом для паліативного хворого та пацієнта з орфанною хворобою, особливо в педіатрії. Але при цьому зростає імовірність небажаних подій аж до загрози здоров'ю і життю пацієнта, що створює нову низку медико-юридичних проблем і спричиняє зростання вартості лікування для родини хворого.

Незважаючи на вищезазначене, для використання невивчених засобів терапії лікарів постійно спонукають певні міркування. Ми розуміємо, що лікування не завжди може бути вивчено у хворих педіатричного профілю, але спроба лікування у разі тяжких життєзагрожуючих хвороб завжди цінна. Ми підсвідомо враховуємо свої знання патогенезу і обґрунтовано вважаємо, що якщо існують спільні його механізми, то мають бути їх спільні ліки, або застосовуємо свої знання фармакології, вважаючи, що застосування інших ліків цього ж класу в тому разі, якщо один із препаратів цього класу ще не затверджений у дітей, цілком допустиме.

У 2007 р. у Німеччині створено такі критерії застосування препаратів off-label [8, 9]:

- off-label признаються препарати за наявності у пацієнта тяжкого захворювання (що загрожує життю і тривало порушує якість життя);
- відсутні інші специфічні засоби лікування в цей час;
- аналіз наукових даних дає підставу припустити, що з цим препаратом можна досягти ефекту.

Методологія призначення препаратів off-label [8, 9] включає проходження певних етапів. Спочатку необхідно аргументувати необхідність за вищеписаними критеріями і вибрати найкраще рішення для пацієнта. Потім задокументувати це рішення (отримати інформовану згоду пацієнта). Останнім етапом, проте не найменш значущим, є подальший контроль результатів лікування.

Враховуючи вищезазначене, ми вважали за доцільне проаналізувати наш власний досвід використання ПБТ off-label на прикладі одного з препаратів ПБТ, що застосовується в ревматології, ритуксимабу.

Як відомо, ритуксимаб є химерними людськими моноклональними антитілами до коstimуляторної молекули CD20, яка експресується на зрілих В-клітинах і клітинах пам'яті. Проведені окремі дослідження довели ефективність застосування ритуксимабу при СЧВ, ЮДМ і СВ. До сьогодні накопичений вже значний досвід застосування ритуксимабу у хворих на СЧВ, здебільшого його застосовували у пацієнтів із тяжким рефрактерним до стандартних методів лікування перебігом захворювання (проліферативний люпус-нефрит; гематологічні кризи; артропатії, асоційовані з СЧВ; гіпокомплементарний уртикарний васкуліт і легенева артеріальна гіпертензія) [10].

Ефективність ритуксимабу при системних васкулітах вивчали у декількох рандомізованих клінічних випробуваннях (RAVE, RITUXVAS, MAINRITSAN тощо), у 8 відкритих дослідженнях і десятих клінічних спостережень [11]. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (The European League Against Rheumatism — EULAR), 2012, у хворих з дебютом, з АНЦА-асоційованих системних васкулітів у ролі індукційної терапії ритуксимаб був визнаний зіставним за ефективністю з циклофосфаном [12]. Основним показанням до застосування ритуксимабу при СВ сьогодні є подолання стероїдної залежності на пізніх етапах хвороби в разі неефективності цитостатичних препаратів, тоді як одним із протипоказань залишається дитячий вік до 18 років.

Ще у 2002 р. вперше Levine опублікував інформацію про застосування ритуксимабу при лікуванні 5 пацієнтів із дерматоміозитом, двоє з яких були дітьми, у 2011 р. Y. Chiu та співавтори описали ефект лікування ще 12 дітей із застосуванням ритуксимабу, з яких 5 були включені у рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження його ефективності при дерматоміозиті (NCT00106184). Отримані результати сприяли тому, що у 2012 р. ритуксимаб вперше був рекомендований Американським коледжем ревматологів (American College

of Rheumatology — ACR) для терапії у пацієнтів із ЮДМ, які були рефрактерні до терапії глюкокортикостероїдами, цитостатичними засобами і внутрішньовенними імуноглобулінами, а у 2016 р. опубліковано нові консенсус-обґрунтовані рекомендації з ведення хворих на ЮДМ, в яких запропоновано розглядати ритуксимаб як ад'ювантну терапію [13].

Проте до 2020 р. ритуксимаб, згідно з українською версією інструкції, зареєстровано для пацієнтів із гранулематозом Вегенера, мікрополіангіїтом, ревматоїдним артритом лише дорослого віку. Тому наш досвід обмежений п'ятьма випадками застосування ритуксимабу у пацієнтів із вкрай тяжкими системними захворюваннями сполучної тканини, які перебували на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні для дітей старшого віку дитячих клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом останніх семи років. Узагальнену характеристику хворих наведено в таблиці.

Таким чином, лише у третьому випадку результат застосування ритуксимабу off-label був цілком задовільний, а прогресія захворювання відзначена лише до досягнення терміну потенційного ефекту препарату. Зауважимо, що саме в цьому разі наявна більша доказова база щодо обґрунтованості призначення ритуксимабу, оскільки він був схвалений для дітей віком з 12 років за наявного рефрактерного люпус-нефриту KDIGO ще у 2012 р. [14].

Можливі причини фатальних випадків у першому, другому та четвертому описі: запізніле застосування ритуксимабу — в той час, коли вже були суттєво уражені життєзабезпечуючі органи, та наявність тяжкої коморбідної патології, а в другому випадку — ще й неадекватне лікування тяжких ускладнень (дитина протягом тижня до моменту смерті отримувала лише один антибактеріальний препарат та інфузійну терапію). У п'ятому випадку віддалені наслідки поки ще не відомі.

Узагальнюючи вищенаведене, зазначимо, що безпека терапії є однією з найважливіших проблем у лікувальній практиці, особливо при застосуванні медикаментозних засобів off-label. Чинні консенсусні рекомендації [15] наголошують, що застосування медичних засобів off-label допустиме у таких випадках:

I. За наявності доказів, що користь перевищує потенційний ризик.

II. Якщо рівень доказів невисокий, його можна використовувати в таких випадках:

1) у межах формального дослідження при схваленні етичним комітетом закладу та отриманням письмової інформованої згоди пацієнта;

2) як виняток у окремих пацієнтів за наявності всіх умов:

- у пацієнта серйозне захворювання спричиняє муки або він знаходиться у тяжкому стані;
- наявні докази потенційної ефективності лікарського засобу, які переважають потенційні ризики;
- попереднє лікування стандартними лікарськими засобами виявилось неефективним або протипоказане;

Клінічна характеристика дітей із системними захворюваннями сполучної тканини, які отримали терапію ритуксимабом

Перебіг хвороби	Дані пацієнтів				
	випадок 1, хлопчик	випадок 2, дівчинка	випадок 3, хлопчик	випадок 4, дівчинка	випадок 5, хлопчик
Діагноз	СЧВ	Ювенільний поліартеріїт	СЧВ	ЮДМ	ANCA-асоційований васкуліт
Дебют, років	9	13	9	10	12
Активність	↑ SELENA-SLEDAI =60	↑↑ VDI =11	↑↑ SELENA-SLEDAI =59	↑↑↑ JDM DAS 31 СМАSS 4	↑↑↑ VDI =11
Клінічні прояви	ШОЕ 20–30 мм/год Лихоманка, артрит, еритематозні й бульозні ураження шкіри, стоматит, гепатоспленомегалія, цитопенія (2 роки), синдром Рейно, ураження легень, перикардит, цереброваскуліт, рецидивні інсульти, полінейропатія	ШОЕ 35–64 мм/год Гіпертермія, втрата маси тіла, міалгія, гіперестезія, гіперемія та біль над судинними пучками, уртикарний висип, підшкірні вузлики, гепатит, ураження легень, лейкомоїдна реакція нейтрофільного типу, перфорація носової перегородки	ШОЕ 40–45 мм/год Гіпертермія, центробіжна еритема, некротизовані вузли, артрит, панцитопенія, нефрит (клас V з тяжкою артеріальною гіпертензією), стоматит, геморагічний синдром	ШОЕ 28–56 мм/год Тяжкий міопатичний синдром (КФК >8000 Од/л), ураження шкіри, гінгівіт, ліведо, артрит, контрактури, міокардит, шлунково-кишкова кровотеча	ШОЕ 24–56 мм/год Гіпертермія, втрата маси тіла, геморагічні й некротичні ураження шкіри, артрит, ураження нирок, легень, виразка дванадцятипалої кишки, суха гангрена пальців лівої стопи
Активність комплементу	N		N		
ANCA	–	–	–	–	+
аДНК	–	–	4,5 Од	–	–
АНА	1:640	–	1: 3 200	1:320	–
АФЛАТ	–	–	100 Од/л	–	–
T-лімфоцити	↑	N	↑	N	N
B-лімфоцити	↓	↑↑	N	↑↑↑	N
Імуноглобуліни	↑	↑↑	N	N	N
Попереднє лікування*	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 2	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 10 (+ЦФ)	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 6 (+ЦФ)	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 2	Системні ГК у високих дозах р.о.+ Ps ГК № 5 інтервал 2–3 тиж (+ ЦФ)
	Метотрексат			Метотрексат	
	Делагіль	АЗА			
	Тоцилізумаб		ММФ		
	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.	ЦФ р.о.
Супутня патологія	Порушення обміну фолатів	–	–	–	Цукровий діабет з 1,5 року, інсулінозалежний
Ускладнення лікування до введення ритуксимабу	Компресійні переломи тіл хребців, цукровий діабет, афтозний стоматит	Компресійні переломи тіл хребців, цукровий діабет (інсулінозалежний)		Компресійні переломи тіл хребців	Суха гангрена пальців стоп
Перебіг хвороби, несприятливі ознаки	Персистенція активності: 2-й інсульт (темпоральний)	Персистенція активності: стійка гіпертермія	Персистенція активності: нефротичний синдром	Персистенція активності: міопатична криза	Персистенція активності: геморагічний синдром
Ритуксимаб, кількість введення, термін від дебюту хвороби	№ 2 5 років від дебюту	№ 2 2,5 року від дебюту	№ 2 7 міс від дебюту	№ 2 8–9 міс від дебюту; 4 міс від встановлення діагнозу і початку лікування	№ 2 10 міс від дебюту
Подальший перебіг хвороби	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 5 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 1 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників), тривалість – 2 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація КФК, зниження ЛДГ), тривалість – 1 міс	Клінічне покращення (+ нормалізація лабораторних показників, зокрема коагулологічних)
	Через 2 міс – інфекція сечовивідних шляхів, стоматит – ВВІГ	Через 2 міс після ГРЗ – сепсис (гнійний ендобронхіт – прокальцитонін 30 нг/мл)	Через 2 тиж – інсульт (геміплегія, страбізм, нетримання сечі, ретинопатія)	Через 2 міс – панарицій, стоматит, пневмонія – АБ-терапія, ВВІГ, відміна БХМТ	Через 1 міс ускладнень з боку основного захворювання не спостерігається

Перебіг хвороби	Дані пацієнтів				
	випадок 1, хлопчик	випадок 2, дівчинка	випадок 3, хлопчик	випадок 4, дівчинка	випадок 5, хлопчик
	6 міс – 3-й інсульт, 1 рік – демієлінізація у головному та спинно- му мозку; 1 рік 3 міс – повтор- ні флегмони шкіри, тро- фічні виразки, 1 рік 6 міс – знерухо- леність		Ремісія нефриту, збе- рігалась анемія, стійка артеріальна гіпертензія, розвинулася гіпертро- фічна кардіоміопатія	Через 4 міс після 2-го введення – гостре легенево-кардіальне ураження	Інфекційних ускладнень не було, проводилося введення ВВІГ
Ускладнення	Інфекції, низький загальний вміст імун- оглобуліну в крові, В-лімфоцити – 0	Інфекції, вміст імуногло- булінів у крові не визначався	– N вміст імуноглобулінів у крові В-лімфоцити – 0	Інфекції, низький за- гальний вміст імуногло- булінів у крові В-лімфоцити – 0,56	Сумарний вміст імун- оглобулінів у крові – 5,2 г/л В-лімфоцити – 0,16%
Результат	Прогресія хвороби, 1 рік 10 міс від введен- ня – летальний випадок	Летальний випадок че- рез 2 міс від введення	Медикаментозна ремісія, транспланта- ція нирок	Прогресія захворюван- ня, летальний випадок через 3 міс від введення	?
АБ – антибіотики; АЗА – азатиоприн; БХМТ – базисна хворобомодифікуюча терапія; ВВІГ – внутрішньовенні імуноглобуліни; *ГК – глюкокортикоїди; КФК – креатинфосфокиназа; ММФ – мікофенолату мофетил; ЦФ – циклофосамід; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; р.о. – перорально; Ps – пульс-терапія.					

- застосування схвалено експертною радою за-
кладу.

У всіх вищеописаних випадках хворі відповідали цим вимогам у повному обсязі.

Незважаючи на те що наш досвід не можна повною мірою назвати позитивним, будь-яке його повторення потенційно сприятиме покращенню стану пацієнтів, інформуванню широкого кола лікарів щодо можливостей більш раннього призначення медикаментів off-label, що буде мотивувати проводити нові РКД і слугувати підставою для реєстрації препаратів за новими показаннями у дітей. Проте у нашій країні призначення препаратів поза показаннями у педіатрії залишається складним питанням у зв'язку з юридичною незахищеністю лікаря. Наразі воно не може бути відкинутим у педіатричній ревматології, оскільки є іноді єдиним шансом для виживання пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. David C. Radley¹, Stan N. Finkelstein, Randall S. Stafford (2006) Off-label prescribing among office-based physicians Arch. Intern. Med., 166(9): 1021–1026. doi: 10.1001/archinte.166.9.1021.
2. Blumer J.L. (1999) Off-label uses of drugs in children. Pediatrics, 104(3 Pt. 2): 598–602.
3. Conroy S. et al. (2000) Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries, BMJ, 320(7227): 79–82.
4. McIntyre J. et al. (2000) Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch. Dis. Child., 83(6): 498–501.
5. Cuzzolin L., Zaccaron A., Fanos V. (2003) Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. Fundam. Clin. Pharmacol., 17: 125–131. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00123.x.
6. Pandolfini C., Bonati M. (2005) A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr., 164(9): 552–558 (https://doi.org/10.1007/s00431-005-1698-8).
7. Stafford R.S. (2008) Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. New Engl. J. Med., 358(14): 1427–1429 (https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107).
8. European Parliament. Draft recommendation for second reading on the Council common position for adopting a regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) № 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC)

№ 726/2004 (http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2004_2009/documents/pr/605/605939/605939en.pdf 7-1429).

9. Регламент (ЄС) № 1901/2006 Європейського Парламенту та Ради від 12 грудня 2006 р. про лікарські засоби для педіатричного застосування, яким внесено зміни до Регламенту (ЄС) № 1768/92, Директив 2001/20/ЄС і 2001/83/ЄС та Регламенту (ЄС) № 726/2004 (Офіційний вісник ЄС, L 378, 27 грудня 2006 р., с. 1–19).

10. Calvo J. et al. (2013) SER Consensus Statement on the Use of Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatol. Clin., 9(5): 281–296.

11. Guerry M.-J., Brogan P., Bruce I. et al. (2012) Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology, 51: 634–643.

12. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis., 75: 1583–1594.

13. Felicitas Bellutti Enders, Brigitte Bader-Meunier, Eileen Baildamet al. (2017) Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann. Rheum. Dis., 76: 329–340. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209247.

14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012) Official journal of the international society of nephrology Kidney Intern. Suppl., 2(Iss. 2) (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>).

15. Gazarian M., Kelly J.R., Graudins L.V. (2006) Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. MJA, 185(10): 544–548.

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ И ДОПУСТИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У ДЕТЕЙ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.А. Ошлянская^{1,2}, Л.И. Омельченко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев

Резюме. Применение препарата off-label в случаях, возрастных группах и дозировках, отличающихся от официальной инструкции, — достаточно распространенное явление в странах Европы и США. Для педиатрии в целом и детской ревматологии в частности применение off-label иногда бывает единственным возможным решением, особенно при жизнеугрожающих состояниях у детей за неимением зарегистрированных лекарственных форм для пациентов моложе 18 лет. **Цель:** проанализировать собственный опыт применения ритуксимаба у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. **Объект:** педиатрические пациенты с резистентными к терапии системными заболеваниями соединительной ткани. **Методы:** обработка данных медицинской документации. **Результаты:** предоставлена сравнительная характеристика пяти случаев применения ритуксимаба off-label у пациентов, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. О.М. Лукьяновой НАМН Украины». **Выводы:** вопросы о назначении препаратов off-label необходимо решать крайне тщательно, поскольку каждый из этих препаратов, кроме потенциальной пользы, несет риск для здоровья пациента. Однако в случаях соблюдения всех протокольных методов лечения, когда состояние здоровья и качество жизни больного продолжают угрожающе ухудшаться, важно иметь возможность провести эскалацию терапии до развития необратимых критических изменений в органах и системах.

Ключевые слова: дети, системные заболевания соединительной ткани, применение лекарственных препаратов off-label, ритуксимаб.

TO THE QUESTION OF THE POSSIBILITY AND ACCEPTABILITY OF USING OFF-LABEL DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY ACCORDING TO EXPERIENCE WITH RITUXIMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES THAT ARE RESISTANT TO THERAPY

O.A. Oshlianska^{1,2}, L.I. Omelchenko²

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. Off-label prescription of drugs (the use of the drug in cases, age groups and dosages that differ from the official instructions) is quite common in Europe and the USA. For pediatrics in general and pediatric rheumatology in particular, off-label prescriptions are sometimes the only possible solution, especially in life-threatening conditions in children, because of lack of registered dosage forms for patients under 18 years. **Objective:** to analyze self experience with rituximab in patients with systemic diseases of the connective tissue. **Object:** pediatric patients with systemic connective tissue diseases resistant to therapy. **Methods:** analysis of data of medical records. **Results:** a comparative characteristic of five cases of using rituximab off-label in patients who were treated in the clinic of the SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» was provided. **Conclusions:** the question of the prescription of off-label drugs should be decided very carefully, because each of these drugs, in addition to the potential benefits, carries a risk to the patient's health. However, in cases where all protocol treatment methods have been exhausted, and the patient's health and quality of life continue to deteriorate threateningly, it is important to be able to escalate therapy before decomposition of irreversible critical changes in organs and systems.

Key words: children, systemic diseases of the connective tissue, use of drugs off-label, rituximab.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Тривале застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) підвищує ризик переломів?

Підготувала Юлія Жарікова

Поширене застосування ІПП зумовлене зокрема зростанням на 13% частоти клінічних симптомів, характерних для гастроєзофорефлюксної хвороби (ГЕРХ) упродовж останніх 8 років (Health Insurance Review and Assessment Service, 2018). ІПП є препаратами І лінії для захисту слизової оболонки у пацієнтів із численними коморбідними станами, зокрема з остеопорозом (ОП) — віковою зміною щільності кісткової тканини. З метою лікування та профілактики ОП рекомендоване застосування біфосфонатів, механізм дії яких полягає в підтриманні гомеостазу та поновленню співвідношення відновлення

та руйнації остеобластів. Для уникнення основного побічного ефекту тривалого застосування біфосфонатів, пов'язаного з виникненням запалення, виразок та функціональних порушень шлунково-кишкового тракту рекомендовано тривале застосування ІПП (Roughead E.E. et al., 2004). Результати досліджень свідчили про підвищення ризику переломів стегнової кістки, кісток зап'ястя та хребта при тривалому застосуванні ІПП (Lee J. et al., 2013). Дослідження (Itoh S. et al., 2013) свідчило про покращення функції кісткової системи та зниження ризику переломів у пацієнтів з ОП. Взаємодію ІПП та біфосфонатів вивчали вчені (Kim J.J. et al., 2020) Інституту фармакологічних досліджень, Університету міста Сеул, Південна Корея.