

Симпозиум «Малые дозы в большой педиатрии»

В рамках научной программы XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 2 марта 2024 г. при поддержке ООО «Хеель Рус» состоялся симпозиум «Малые дозы в большой педиатрии», на котором отечественные эксперты обсудили эффективность и безопасность гомеопатических препаратов, применяемых у детей, в соответствии с современными принципами доказательной медицины.

Открывая заседание, к.б.н. **Елена Владимировна Вербицкая** отметила, что практикующие врачи ожидают получить от лекарственных средств прежде всего доказанную эффективность и действенность, безопасность, а также препараты должны иметь понятные показания и противопоказания, четкие правила дозирования и др. Однако более 50% лекарственных средств назначаются нерационально, что приводит к неправильному применению препаратов пациентами. При этом 10% от всех госпитализаций связаны с побочным действием лекарств, а 80–90% лекарственных средств, применяемых в педиатрии, не проходят клинических исследований в детской популяции. Поэтому одной из основных проблем в педиатрической практике является применение лекарств off-label (вне инструкции). Помимо этого, не менее важной проблемой является режим дозирования препаратов. По данным различных авторов, 90% лекарственных средств в неонатологии назначается вне инструкции, 45% — в стационарах разного профиля и 10–20% — в амбулаторных условиях. Е.В. Вербицкая подчеркнула, что проблема назначения лекарственных средств off-label актуальна не только на территории Российской Федерации, но и в других странах мира. Согласно базе данных clinicaltrials.gov, на 2022 г. зарегистрировано более 429 тыс. различных клинических исследований, из которых всего лишь 6,7% проводится у детей. Со временем этот показатель увеличивается, но не так активно, как хотелось бы. Также Е.В. Вербицкая добавила, что зачастую в педиатрической практике при назначении препаратов используется метод экстраполяции, когда опыт применения тех или иных лекарственных средств из взрослой популяции переносится на детскую, основываясь не на клинических исследованиях, а на субъективном опыте врача. При этом экстраполяция не может быть использована в случаях, когда течение заболевания или ответ на медицинское вмешательство у детей отличаются от таковых у взрослых. Также она отметила, что при помощи экстраполяции нельзя прогнозировать нежелательные явления от проводимой терапии.

Говоря о фармакометрии, Е.В. Вербицкая обратила внимание, что у детей она тоже отличается по многим параметрам, таким как метаболизм, всасывание, распределение и выведение. В связи с этим применение лекарственных средств у детей требует особого внимания и правильного расчета дозировки. Также она добавила, что для принятия решения о назначении какого-либо препарата необходимо опираться на принципы доказательной медицины, и уточнила, что в настоящее время доказательная медицина претерпевает изменения, так как меняются типы клинических исследований. Появляются адаптивные методы, мастер-протоколы, исследования по разработке

биомаркеров и другие современные направления. Одним из таких перспективных методов является RWD/RWE (Real World Data / Real World Evidence) — данные реального мира и доказательства реального мира.

В заключение Е.В. Вербицкая подчеркнула необходимость проведения грамотных и надежных клинических исследований, в том числе методологически правильно спланированных исследований RWD/RWE, на основании которых могут быть получены убедительные доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Продолжая дискуссию, профессор, д.м.н. **Лилия Евгеньевна Зиганшина** выступила с докладом об иерархии доказательств эффективности лекарственных препаратов. Докладчик уточнила, что в некоторых странах, в частности в Европе, после регистрации лекарственного средства фармакологические компании берут на себя ответственность проводить постмаркетинговые исследования, которые позволяют оценить безопасность. Однако в 70% случаев постмаркетинговые исследования даже не были начаты в течение 5 лет после регистрации (по данным на 2007 г.).

В качестве информативной базы Л.Е. Зиганшина привела в пример Кокрейновскую библиотеку, в которой можно найти достоверную медицинскую информацию, отвечающую современным требованиям. Обращаясь к исторической справке, Лилия Евгеньевна отметила, что данная организация названа в честь Арчиальда Кокрейна, шотландского врача, который в 1972 г. издал основополагающую книгу «Эффективность и результативность: случайные размышления о системах здравоохранения» (Effectiveness and Efficiency: Random reflections on Health Services). По словам Л.Е. Зиганшиной, в основе Кокрейновской методологии лежит не только метаанализ, но и методы, которые позволяют управлять смещением или систематической ошибкой. В связи с тем, что метаанализ — это статистический инструмент, который не всегда бывает точным, Кокрейновские систематические обзоры делают большой акцент на критической оценке и управлении смещением.

Докладчик напомнила, что доказательная медицина начинается с оценки эффективности лечения, которая проводится методами наблюдения (обсервационные исследования) и эксперимента (клинические исследования). Также Л.Е. Зиганшина добавила, что случайность в исследованиях играет большую роль, поскольку она может демонстрировать различия между группами, когда реальных различий нет, или, наоборот, не демонстрирует различия между группами, когда они в действительности есть. По мнению автора доклада, одним из методов преодоления проблемы случайности является увеличение размера выборки. Так, в 2006 г. была предложена

иерархия доказательств дизайнов клинических исследований, которая состояла из девяти уровней. Возглавляла эту иерархию систематический обзор с метаанализом и рандомизированные клинические исследования. В 2016 г. американский врач Мохаммед Хасан Мурад с коллегами предложил новую иерархию доказательств, которая отделила систематические обзоры с метаанализом и сделала акцент на методологии систематических обзоров, позволяющих детальнее изучить проведенные исследования, дать им критическую оценку и получить возможность управлять смещением.

В завершение своего доклада Л.Е. Зиганшина отметила, что, прежде чем начинать какое-либо исследование, необходимо провести систематический обзор исследований, проводившихся ранее, а в некоторых случаях систематическую ошибку можно исключить без проведения рандомизированных исследований. Также она добавила, что систематические обзоры Кокрейновской библиотеки, управляющие смещением, позволяют принимать правильные решения в здравоохранении, медицинской науке и в образовании.

Обсуждение продолжила профессор, д.м.н. **Елена Валериевна Мелехина**, которая подробно представила основные принципы доказательной медицины и различные этапы разработки клинических рекомендаций. Также она обратила внимание на то, что все проекты клинических рекомендаций публикуются на сайте профессиональных сообществ, где различные специалисты имеют возможность принять участие в их обсуждении.

Далее Е.В. Мелехина напомнила о шкале оценки достоверности доказательств, которая на сегодняшний день имеет пять уровней. Под самым слабым уровнем достоверности доказательств подразумеваются обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов. На следующем уровне базируются несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев и исследование «случай – контроль». На третьем уровне достоверности доказательств стоят нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные. Далее следуют отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, исключая метаанализ. А возглавляет шкалу систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа. Спикер отметила, что для каждого уровня достоверности доказательств имеется уровень убедительности рекомендаций.

Затем выступил академик РАН, профессор, д.м.н. **Александр Васильевич Горелов**, который, резюмируя сообщения коллег, рассказал о правовых аспектах применения лекарственных средств, а именно гомеопатических препаратов, и напомнил, что гомеопатия разрешена на законодательном уровне — приказом Минздравмедпрома Российской Федерации от 29 ноября 1995 г. № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также информационным письмом Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья «О правомерном назначении врачами гомеопатических лекарств» (письмо № ТФС-3/221 от 18 сентября 2017 г.). Данные законодательные документы говорят о соответствии гомеопатических препаратов тем же требованиям в сфере обращения, что и лекарственные средства из других групп.

Профессор А.В. Горелов уточнил, что на данном симпозиуме будут обсуждаться эффективность и безопасность многокомпонентных гомеопатических препаратов, производимых компанией «Хеель Рус», с учетом принципов доказательной медицины, некоторые из которых включены в отечественные клинические рекомендации, например по острому синуситу и среднему отиту, и большинство из которых в настоящее время входят в перечень ключевых препаратов, используемых спортсменами сборных команд Российской Федерации.

А.В. Горелов добавил, что, согласно данным первого Глобального саммита ВОЗ по народной медицине, который был проведен в августе 2023 г., для миллионов людей во всем мире первым источником помощи при возникновении проблем, влияющих на их здоровье и благополучие, является народная медицина. При этом 40% фармацевтических препаратов имеют в своей основе натуральные компоненты, а целый ряд важнейших лекарственных средств являются производными от средств народной медицины. Более того, в марте 2022 г. в ответ на возросшую актуальность и востребованность народной медицины ВОЗ создала первый глобальный центр по народной медицине.

Далее профессор, д.м.н. А.В. Горелов перешел от общих вопросов к частным и рассказал о наиболее часто используемых в педиатрической практике гомеопатических препаратах компании «Хеель Рус». Так, например, Вибуркол, зарегистрированный в Российской Федерации как гомеопатический лекарственный препарат, не имеет возрастных ограничений и может быть применен в составе комплексной терапии при лечении респираторных заболеваний у детей, а также для снятия клинических проявлений при прорезывании молочных зубов. К вопросу о Вибурколе профессор, д.м.н. **Олег Витальевич Калюжин** добавил, что, согласно инструкции, на один суппозиторий приходится 1,1 мг *Chamomilla recutita* (ромашка аптечная) в первом десятичном разведении (D1), что имеет ключевое значение в реализации биологических и фармацевтических эффектов. В состав ромашки аптечной входят биологически активные терпеноиды, фенольные соединения и флавоноиды, благодаря которым она обладает большим перечнем биологических и фармакологических эффектов. Далее профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина продемонстрировала результаты постмаркетинговых клинических исследований препарата Вибуркол, которые показали противовоспалительное действие препарата у группы детей и младенцев ($n = 321$) с симптомами респираторной инфекции и с лихорадкой, а также его хорошую переносимость. По данным нерандомизированного многоцентрового проспективного наблюдательного когортного исследования, Вибуркол показал снижение выраженности проявлений симптомов острой респираторной инфекции у детей с рождения. На сегодняшний день препарат Вибуркол имеет пятый, четвертый и третий уровни достоверности доказательств.

Обсуждая эффективность Эуфорбиума композитума Назентропфена С, профессор, д.м.н. А.В. Горелов отметил, что на этапе доклинических исследований у препарата была выявлена способность ингибировать репликацию вирусов, а именно респираторно-синцитиального (РС) вируса и вируса простого герпеса первого типа, на 30–40%. Помимо этого, на культурах цельной крови было показано, что различные компоненты препарата могут влиять на активность интерферона альфа и ряд других цитокинов. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что Эуфорбиум композитум эффективно уменьшает симптомы сину-

сита, а также улучшает проходимость носовых ходов. Клинические наблюдательные исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность данного препарата с другими сосудосуживающими средствами, однако переносимость его была значительно лучше. Также он добавил, что Эуфорбиум композитум разрешен у детей с 4 лет и может использоваться более 2 нед.

Профессор, д.м.н. О.В. Калюжин подчеркнул, что в состав Эуфорбиума композитума входят *Euphorbium* (молочай) и *Pulsatilla pratensis* (прострел луговой) в концентрациях, допустимых для расчетов. Молочай — это растение, применяемое в лечебных целях со времен до нашей эры, и сегодня по-прежнему к данному растению сохраняется большой научный интерес, возрастающий с каждым годом. В результате исследований было выявлено, что биологические свойства молочая варьируют от антиоксидантных, антимикробных, противовирусных, пестицидных, ранозаживляющих, антивозрастных и гипогликемических эффектов до ингибирующих активность целевых ферментов, таких как холинэстераза и ксантиноксидаза. Также молочай включает в себя биологически активные битерпеноиды, тритерпены, стиролы, сесквитерпены и фенольные соединения. Именно эти компоненты в измеримых концентрациях реализуют лиганд-рецепторное взаимодействие и обеспечивают биологические и фармакологические эффекты.

Профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина представила результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования с участием 3000 пациентов, продемонстрировавшие эффективность Эуфорбиума композитума при различных нозологиях. Данный препарат имеет третий и второй уровни достоверности доказательств.

Далее обсуждались эффективность и безопасность гомеопатического препарата Энгистол в форме подъязычных таблеток. Академик РАН, профессор, д.м.н. А.В. Горелов продемонстрировал доклинические исследования, которые показали воздействие Энгистола на продукцию интерферона гамма и альфа, стимуляцию гранулоцитарного фагоцитоза и противовирусного ответа лейкоцитов и нейтрофилов, снижение репликации некоторых вирусов в инфицированных клетках, повышение фагоцитарной активности и количества активных макрофагов, а также снижение секреции провоспалительных цитокинов. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях было отмечено улучшение дыхательной функции и повышение активности гранулоцитов у больных бронхиальной астмой. По результатам клинических наблюдательных исследований, более высокий процент пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями достиг улучшения симптомов в первые 3 дня от начала приема Энгистола по сравнению со стандартной терапией, также была выявлена тенденция к более быстрому снижению симптоматики и частоты РС-инфекции у новорожденных. Профессор, д.м.н. О.В. Калюжин добавил, что одним из компонентов данного препарата является *Vincetoxicum hirundinaria* (ластовень лекарственный) в шестом десятичном разведении (D6), и даже при таком значительном разведении нанограммовые концентрации обеспечивают пикограммовые концентрации в тканях, способствуя лиганд-рецепторному взаимодействию. При этом в состав ластовня лекарственного входят такие биологически активные компоненты, как липофильные соединения и флавоноиды, которые наделяют лекарственное средство иммуностимулирующим и иммуномодулирующим свойствами, а также хлорогеновая кислота, дериваты катехина и антофин, которые обеспечивают препарату антиоксидантную и противовоспалительную

эффективность. Также докладчик рассказал о некоторых экспериментальных исследованиях, подтверждающих дозозависимость биологической и фармакологической активности препарата. На модели РС-вирусной инфекции было продемонстрировано, как дозозависимость Энгистола усиливает фагоцитарную функцию альвеолярных макрофагов ($p < 0,001$). С увеличением концентрации Энгистола усиливается противовоспалительный эффект, о чем говорит снижение выработки IL-1B, IL-6, TNF- α (значения p варьировали от $< 0,05$ до $< 0,001$) и хемоаттрактанта кератиноцитов ($p < 0,05$). По данным лабораторных исследований было выявлено, что Энгистол стимулирует высвобождение IFN- α . Помимо этого, при исследовании *in vitro* наблюдалось уменьшение измеренных методом ИФА концентраций вирусных белков аденовируса 5-го типа на 73% и вируса простого герпеса 1-го типа на 80%, а также было продемонстрировано подавление образования бляшек РС-вируса. Однако при увеличении степени разведения Энгистола его способность подавлять репликацию вирусов снижалась, что подтверждает дозозависимость. Таким образом, можно сделать следующий вывод: чем выше доза Энгистола, тем выше терапевтический эффект. В завершение О.В. Калюжин еще раз обратил внимание, что четкая дозозависимость говорит о наличии лиганд-рецепторного взаимодействия.

Продолжая дискуссию, профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина представила данные клинического исследования по изучению эффективности применения Энгистола у детей с РС-вирусной инфекцией, согласно которым было выявлено повышение уровня фагоцитарной активности ($p = 0,008$), которое коррелирует не только с быстрым выздоровлением, но и со снижением риска повторного заболевания через 6 мес после перенесенной инфекции. Так, при контрольном наблюдении через 6 мес более чем у 40% детей, получавших Энгистол, отмечался рецидив РС-инфекции, что было значительно меньше, чем у детей, получавших плацебо (более 80%). По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования отмечено, что добавление препарата Энгистол к стандартной схеме лечения способствует ускорению регресса симптомов с 5-го дня терапии в сравнении с плацебо ($p = 0,058$). Учитывая результаты многочисленных клинических исследований, препарат Энгистол имеет второй уровень достоверности доказательств.

Подводя итог обсуждения эффективности гомеопатических средств, профессор, д.м.н. О.В. Калюжин на примере препарата Траумель С продемонстрировал, от чего зависит их биологическая и клиническая эффективность. Так, например, согласно инструкции, Траумель С зарегистрирован как гомеопатическое средство, в состав которого входит 14 различных компонентов, которые имеют измеряемую концентрацию в итоговом продукте. Большинство компонентов подвержено вторичному десятичному разведению, при этом даже такое разведение позволяет измерить концентрацию активного компонента и оценить его эффективность.

В завершение симпозиума отечественные эксперты пришли к выводу, что многокомпонентные гомеопатические препараты компании Хеель известны и применяются в клинической практике давно, в том числе в аллопатической медицине, благодаря своему высокому профилю эффективности и безопасности, а также определяемому содержанию активных компонентов в составе. Возможно рекомендовать проведение рандомизированных клинических исследований совместно с клиницистами и фармакологами для усиления доказательной базы.