

А.А. Мосикян<sup>1</sup>, А.О. Томашева<sup>1</sup>, Т.Л. Галанкин<sup>1</sup>, А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач

## Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8, тел.: +7 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 26.01.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Результаты клинических исследований в педиатрии имеют ограниченную предсказуемость по целому ряду причин, основными из которых являются несовершенные функции органов детского организма, незавершенный онтогенез ферментных и иных систем, а также наличие особых субпопуляций новорожденных и недоношенных новорожденных, в том числе в тяжелом состоянии. В этой связи одной из главных исследовательских задач в педиатрии является разработка лекарственных средств не «в том числе», а «именно» для новорожденных. Среди других причин ограниченной предсказуемости клинических исследований в педиатрии — невозможность полной экстраполяции данных взрослой популяции на детей, недостаточное количество участников исследований для подбора оптимальной дозы путем эскалации доз, неопределенность ряда этических аспектов проведения клинических испытаний с участием детей, возрастные особенности этиопатогенеза некоторых заболеваний, а также наблюдаемый у детей высокий плацебо-эффект. В настоящее время внимание акцентируется на необходимости публикации всех, в том числе и отрицательных результатов для повышения точности моделирования фармакологических параметров лекарственных средств в педиатрических субпопуляциях.

**Ключевые слова:** дети, клинические исследования, off-label.

**(Для цитирования:** Мосикян А.А., Томашева А.О., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 232–238. doi: 10.15690/pf.v13i3.1572)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема нелицензированного применения лекарственных средств (ЛС) в педиатрии поднимается в отечественной и зарубежной медицинской литературе в течение многих лет, однако до настоящего времени она не решена, поэтому не утратила своей значимости [1]. Нелицензированные (unlicensed) в педиатрии ЛС — лекарства, не разрешенные к применению у детей, не прошедшие процедур лицензирования в контролирующих органах для применения у лиц данной возрастной

категории [2]. S. Turner также выделяет ЛС, используемые off-label, — разрешенные в педиатрии, но используемые с нарушением инструкций по применению (дозы, кратности и пути введения) [2]. В Российской Федерации до конца 2000-х гг. работа велась по той же классификации S. Turner, но затем эти понятия были объединены в одну группу — off-label, противопоставленную применению ЛС в соответствии с инструкцией.

В опубликованных в 2007 г. результатах ретроспективного исследования использования антибактериаль-

Anna A. Mosikyan<sup>1</sup>, Alina O. Tomasheva<sup>1</sup>, Timofey L. Galankin<sup>1</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

# Clinical Trials in Pediatrics and Neonatology: Reasons for Ups and Downs

The predictability of results of pediatric clinical trials is often limited for a number of reasons. Among the main ones is the imperfect functioning of organ due to immature ontogeny of enzyme and organ systems in children, and the presence of special subpopulations of full-term newborns and preterm neonates sometimes being in a critical condition. The main task of a present-day pediatric investigational plan is to develop drugs and to elaborate doses that are «specifically designed», not simply «suitable» for neonates. Other reasons for limited predictability are as follows: adult data extrapolation constraint due to children's anatomic and physiological features, the lack of clinical trial subjects resulting in inability to select an optimal dose by its escalation, the absence of consensus on the ethical aspect of pediatric clinical trials, the etiopathogenetic difference of some diseases and conditions depending on subject's age, and prevalence of placebo-effect in children. Nowadays it is supposed to be very important to publish all, even failed, pediatric trials to improve the accuracy of pharmacological effects modeling in different subpopulations.

**Key words:** children, clinical trials, off-label.

**(For citation:** Mosikyan Anna A., Tomasheva Alina O., Galankin Timofey L., Kolbin Alexey S. Clinical Trials in Pediatrics and Neonatology: Reasons for Ups and Downs. Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2016; 13 (3): 232–238. doi: 10.15690/pf.v13i3.1572)

ных средств в отделении реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга в 1999–2002 и 2004–2007 гг. сообщалось, что в 8% случаев назначаемые ЛС относили к категории «off-label», в 21% — к категории «unlicensed», при этом к 2007 г. была зафиксирована тенденция к значимому увеличению частоты использования ЛС unlicensed по сравнению с периодом до 2002 г. [3].

В 2007 г. в США и в Европе были принятые директивы, устанавливающие требования к проведению клинических исследований в популяции несовершеннолетних, целью которых являлось расширение разработки лекарственных препаратов для детей и уменьшение off-label использования лекарственных препаратов в педиатрии [4].

В настоящее время, по данным Государственного реестра лекарственных средств, не лицензированы для применения в педиатрии некоторые гликопептиды (теваванцин), карбапенемы (дорипенем), макролиды и азалиды (спирамицин, азитромицин — внутривенно), тетрациклины (тигециклин), цефалоспорины (цефтаролина фосфамил, цефтобипрола медокарил), фуразидин, а также все зарегистрированные фторхинолоны и хинолоны [5]. Многие противоинфекционные средства в силу недостаточности данных по их применению в тех или иных возрастных группах также имеют соответствующие ограничения.

## **ОСОБЕННОСТИ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

### **Экстраполяция данных со взрослых на детей**

Информация по эффективности и безопасности лекарств в педиатрии и неонатологии может быть получена из клинических исследований (КИ) и метаанализов этих исследований, проведенных в детской популяции, или посредством экстраполяции результатов, ранее полученных в клинических исследованиях у взрослых. Экстраполяция проводится с помощью методов фармакометрии — нового направления науки, позволяющего усовершенствовать разработку лекарств и облегчить его регистрацию регуляторными органами путем оценки полученной в клинических исследованиях информации о ЛС и патологическом состоянии (дозозависимые эффекты, построение кривой «доза-ответ», фармакокинетические и фармакодинамические отношения) [6]. Правомерность экстраполяции результатов со взрослых на новорожденных до настоящего времени остается вопросом дискутабельным.

В базе данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были представлены опубликованные в 2015 г. J. Wang и соавт. результаты обзора клинических исследований лекарств для новорожденных за период с 1998 по 2014 г. Всего было упомянуто 43 вещества, из которых по итогам исследований только 20 (менее 50%) были лицензированы для применения у новорожденных [7]. При этом лицензирование шести ЛС произвели на основании полной экстраполяции как фармакокинетических, так и фармакодинамических данных (линезолид, меропенем, ставудин, невирапин, диданозин и оселтамивир), еще четырех — на основании экстраполяции фармакодинамики и отдельного изучения фармакокинетики в популяции новорожденных (фамотидин, гадобутрол, лопинавир/ритонавир и нитропруссид натрия). Только для 10 ЛС лицензирование было полностью проведено по результатам клинических исследований у новорожденных (ремифентанил, севофлуран, рокурония бромид и фенолдопам прошли исследова-

ния фармакокинетики и эффективности; левотироксин натрия, 6% гидроксиглицинированный крахмал, оксид азота, луцинатант, неостигмина метилсульфат и дифлупреднат — исследования эффективности). Изучив причины, по которым было отказано в лицензировании 23 веществам, J. Wang и соавт. сделали вывод о невозможности опираться исключительно на экстраполяцию. Полная экстраполяция фармакологических данных обязательно требует идентичности патогенеза заболевания или состояния, которое является показанием для применения ЛС, а также идентичности путей метаболизма ЛС в организме новорожденных и взрослых [7]. В силу возрастных особенностей у детей раннего возраста может не соблюдаться ни первое, ни второе условие, что делает необходимым проведение исследований фармакодинамики и фармакокинетики в разные возрастные периоды, в том числе непосредственно у новорожденных.

### **Недостаточное число исследований на новорожденных**

Одной из ключевых проблем в сфере лицензирования ЛС в педиатрии является малое число исследований с участием новорожденных. При этом положительная в последнее время тенденция в виде значительного процентного прироста числа исследований в педиатрической популяции практически никак не сказывается на абсолютных значениях выполненных работ у новорожденных. К концу 2013 г. в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 138 948 клинических исследований, среди которых 30 912 (22%) с участием детей и только 288 (0,2%) с участием новорожденных [8]. Для сравнения, в 1999 г. в той же базе данных были зарегистрированы 4328 КИ с участием детей и 32 — с участием новорожденных; в 2012 г. — 16 275 и 190, соответственно [8]. За период 1998–2004 гг. D. K. Benjamin и соавт. с помощью поисковых систем Medline и Embase выявили исследования по 115 ЛС для использования у детей, при этом только по 21 из них в работу была включена популяция новорожденных. Области применения этих лекарств ограничены анальгезией/седацией, а также лечением желудочно-кишечных (главным образом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ГЭРБ) и инфекционных заболеваний [9].

### **Высокая вероятность отрицательного результата клинических исследований на детях и способы его преодоления**

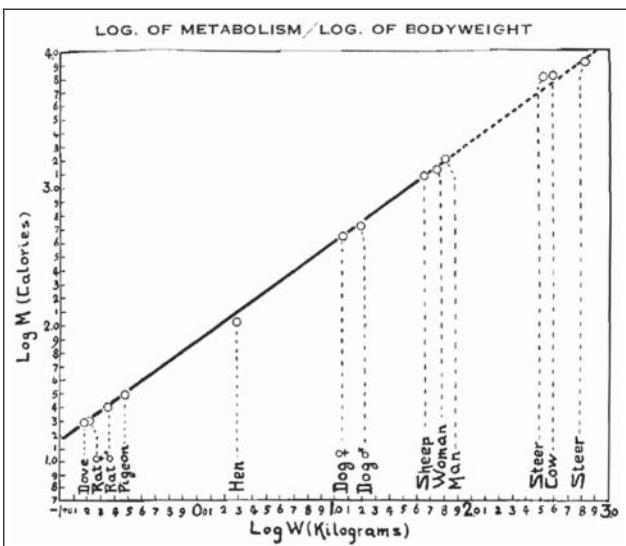
#### **Наличие методологических ошибок в дизайнах клинических исследований**

G. T. Wharton и соавт. проанализировали проведенные в 1998–2012 гг. КИ по 189 действующим веществам для педиатрических нужд, из которых у 78 (41%) эффективность не была подтверждена. Наибольший процент неудач (81%) наблюдался в области онкологии [10]. По мнению G. T. Wharton и соавт., такое большое число отрицательных результатов во многом связано не с отсутствием эффекта, а с допущением грубых методологических ошибок в дизайнах КИ, не позволивших выявить эффект (неадекватные конечные точки, выборка и критерии включения, плохо подобранный режим дозирования, неучтенность особенностей детского метаболизма) [10].

### **Увеличение числа тестируемых доз**

По мнению J. D. Mommert и соавт., частой ошибкой в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики экспериментальных веществ у детей является тестиро-

**Рис.** Зависимость метаболизма от веса млекопитающего (иллюстрация Klieber, 1932 [14])



вание только одной дозировки [11]. J. D. Momper и соавт. считают необходимым тестировать несколько доз в режиме эскалации с обязательным построением кривой дозо-зависимого эффекта, при этом максимальная тестируемая доза должна соответствовать экстраполированной максимально эффективной взрослой дозе (как правило, ее необоснованно избегают). Это позволит не только не пропустить эффект, но и выбрать оптимальные по эффективности и безопасности дозы для детей в целом и для возрастных групп внутри детской популяции.

#### Использование сложных методов экстраполяции

Чаще всего экстраполяция фармакокинетических параметров ЛС проводится с учетом допущений об однородности распределения лекарств в детской популяции в зависимости от массы и/или площади поверхности тела ребенка [12–14]. N. Holford, с точки зрения фармакокинетики, предлагает считать ребенка старше 2 лет маленьким взрослым, отличающимся от последнего только размерами тела [14]. Этот подход базируется на законе M. Kleiber о log-log-линейной зависимости метаболизма от массы тела (вместо логарифма часто пользуются возведением массы в степень 3/4) (рис.), что верно для всех видов млекопитающих [15]. Несмотря на то, что закон сформулирован в 1932 г., он до сих пор широко используется, например, при пересчете дозировок с животных на человека в первой фазе КИ. Если же речь идет о детях в возрасте 20–100 нед после зачатия (до 13 мес жизни у доношенных детей), использование закона M. Kleiber дает повышенный риск ошибки, т. к. в этом возрасте происходит активное онтогенетическое созревание ферментных систем [12].

Тем не менее при некоторых специфических процессах, особенно при тех, которые влияют на массу тела ребенка и объем распределения ЛС, экстраполяция на основании фармакометрического подхода может привести к ошибочным расчетам и у детей старше 2 лет. Например, при нервной анорексии у подростков происходят изменения энергетического метаболизма и функции почек, а также электролитные нарушения [16], повреждающие log-log-линейную связь метаболизма и массы тела. То же наблюдается и при ожирении [17]. В таких случаях экстраполяция проводится с помощью более сложных многофакторных регрессионных уравнений.

#### Использование микродозирования

С целью снижения рисков, которым подвергаются дети при исследовании экспериментальных веществ, до 1-й фазы КИ проводятся исследования микродоз (так называемая 0-я фаза КИ). Согласно определению FDA, микродоза — это 1/100 и менее от минимальной терапевтической дозы, полученной экстраполяцией с доклинической фазы исследований; верхней границей микродозы любого вещества является 100 мкг [18]. Микродозы по определению являются субтерапевтическими и не должны оказывать фармакодинамического эффекта. Однако, современные хромотографы позволяют их использовать для предварительной оценки фармакокинетических параметров вещества [19].

#### Учет особенностей формы лекарственных средств и вспомогательных веществ

При разработке лекарств важно учитывать форму, в которой данное ЛС будет применяться. Форма должна обеспечивать удобство дозирования, а также стабильность и безопасность лекарства, при этом должны быть учтены возможные изменения стабильности ЛС при его разведении перед введением (как парентеральным, так и пероральным) [20]. Если при этом ЛС представлено в высокой концентрации, то при использовании у детей, особенно у новорожденных, может потребоваться очень малый объем ( $\leq 0,1$  мл). При этом точность измерения объема будет зависеть от цены деления емкости для набора лекарственного средства (например, деления градуировки цилиндра шприца) и человеческого фактора, что может предопределить возникновение ошибки дозирования ЛС [21]. Так, A. J. Nunn и соавт. изучили более 5 тыс. назначений ЛС новорожденным в одном из региональных госпиталей: 10% всех назначений требовали либо дополнительного разведения лекарства, либо применения ЛС в очень маленьком объеме ( $< 0,2$  мл), из числа которых 25% (60% от назначений в отделении реанимации) вводились в объеме  $< 0,1$  мл [22].

В силу незрелости систем элиминации клиренс лекарств у новорожденных, особенно у недоношенных новорожденных в первые недели их жизни, замедлен, что приводит к высокой вариативности концентраций ЛС в крови и тканях. Отчасти способствует этому и разведение некоторых лекарств (например, диосмектит или лактулоза) в молоке, с которым, а также с веществом стенки бутылочки, они могут вступать во взаимодействие [8]. В этой связи существует необходимость разработки для новорожденных внутривенных форм ЛС с возможностью точного их дозирования, что, однако, неминуемо увеличит частоту причинения необоснованной боли детям.

Немаловажным является и фактор вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственной форме. Так, M. A. Turner и соавт. изучили частоту развития нежелательных явлений при назначении лекарств 726 новорожденным в 89 отделениях реанимации в 21 стране мира. Согласно полученным данным, необъяснимые влиянием действующего вещества нежелательные явления были зарегистрированы у 63% всех новорожденных и наблюдались при 31% всех произведенных назначений [23]. Вопрос безопасности вспомогательных веществ поднимался и раньше. В результате, с 2013 г. функционирует база данных «Безопасность и токсичность вспомогательных веществ в педиатрии» (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics, STEP), которая непрерывно обновляется с целью предупреждения возникновения вышеописанных ситуаций [24].

## **Применение комплексного фармакокинетического-фармакодинамического моделирования**

Дети периода новорожденности и грудного возраста имеют несколько существенных отличий от остальной детской популяции. Во-первых, для них характерно быстрое развитие и изменение параметров тела: масса тела удваивается к 3–4 мес жизни и утраивается к концу первого года; рост увеличивается на 10–20 см в год. При этом в тканях организма изменяется процентное содержание воды (от 80% при рождении до 60% у взрослого) и жира (от 12% при рождении, от 3% у недоношенных, до 30% в возрасте 1 года и 18% у взрослых) [25]. Во-вторых, для младенцев характерно незавершенное созревание органов и ферментных систем: свой онтогенез продолжают мочевыделительная система, печень, система цитохромов — ключевые участники метаболизма ЛС. Однако, при моделировании фармакокинетических эффектов нельзя воспринимать онтогенез печени и мочевыводящей системы обособленно [26], и нередко детям раннего возраста требуются большие дозы водорастворимых лекарств (мг/кг), чем у взрослых при несовершенной функции печени и почек [25]. Ферментные системы печени у новорожденных продолжают свой онтогенез и в постнатальном периоде, что проявляется их сниженной метаболической активностью и удлинением периода полувыведения некоторых лекарств (фенобарбитала, лидокаина, фенитоина и др.), а в возрасте 1–10 лет, напротив, наблюдаются больший относительно тела размер печени и ускоренное микросомальное окисление, что проявляется укорочением периода полувыведения тех же ЛС [25]. В-третьих, младенцев может отличать 10-кратная вариабельность весовых характеристик: от минимально установленного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) веса жизнеспособного новорожденного 500 г до 5 кг при нормально протекающей беременности. Подобных различий во взрослой популяции не наблюдается. При прогнозировании фармакокинетических параметров ЛС в той или иной возрастной субпопуляции важно принимать во внимание и более низкую концентрацию и связывающую способность альбумина крови, а также функциональную неполноту гематоэнцефалического барьера, что ведет к повышенной его проницаемости для липофильных лекарств (барбитураты, морфин) у новорожденных [25].

Описанные выше факторы определяют высокую интраиндивидуальную и внутрипопуляционную вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических параметров ЛС при их применении у детей младших возрастных групп. По этим причинам требуется построение фармакокинетических моделей на основании физиологических особенностей возрастных субпопуляций (Physiologically Based Pharmacokinetic model, PBPK) [26, 27].

Фармакокинетика ЛС характеризуется особенностями его поглощения, распределения, метаболизма и экскреции [28]. Эксперты ВОЗ обращают внимание на более низкую кислотность желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет, что способствует повышенной абсорбции кислотонеустойчивых лекарств (например, пенициллина) по сравнению с таковой у более старших детей и пониженной — у ЛС со слабокислой реакцией (фенобарбитал, рифампицин и др.). При этом дети первых недель жизни также имеют ряд иных особенностей желудочно-кишечного тракта, влияющих на фармакокинетику ЛС. В частности, опорожнение желудка у новорожденных происходит относительно медленно,

что указывает на необходимость назначения ЛС (кроме изониазида, каптоприла, феноксиметил-пенициллина, рифамицина и тетрациклинов) одновременно с приемом пищи для снижения раздражающего действия препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и повышения комплаенса [25].

Свои особенности имеет также местное применение ЛС у детей: тонкий роговой слой эпидермиса способствует лучшей абсорбции лекарств и позволяет широко применять местные формы. Вводить детям ЛС *rectum* без необходимости не рекомендуется (при рвоте или отказе от приема лекарства *per os*), поскольку вследствие высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров возможно получение субтерапевтических или, напротив, токсических концентраций лекарства даже при назначении рекомендованных доз. ВОЗ особо отмечается, что лекарства с узким терапевтическим диапазоном не должны назначаться детям ректально [25].

K. Allegaert и соавт. приводят следующий пример, иллюстрирующий комплексную зависимость фармакокинетических параметров ЛС от онтогенеза ферментных систем и органов мочевыделительной системы. Трамадол метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 до метаболита, после чего выводится почками либо в неизменном виде, либо в виде метаболита. Однако, онтогенез системы цитохрома P450 происходит быстрее, чем онтогенез нефронов, определяющих скорость клубочковой фильтрации, что в итоге приводит к достижению необходимой концентрации метаболита в крови, но только за счет замедленной его элиминации, а не вследствие относительно повышенной активности цитохрома [26]. Таким образом, при моделировании фармакокинетического эффекта ЛС невозможно рассматривать этапы его метаболизма независимо друг от друга.

При этом важно учитывать, что в зависимости от параметров фармакокинетики ответ на введение ЛС и степень выраженности/структура нежелательных явлений могут различаться: так, у аминогликозидов их нефротоксичность зависит от возраста ребенка (на фоне незрелости почек возможно повреждение этого вываживающего органа). Особенно выраженным повреждения могут быть у недоношенных новорожденных, поскольку гломерулогенез у них становится постнатальным, и процесс нарушается при воздействии антибиотика на нефроны. Кроме того, несформированная кишечная микробиота при различных ее состояниях так же по-разному реагирует на аминогликозиды [29, 30].

Таким образом, использование лекарственных средств у новорожденных не должно быть отражением «взрослой фармакотерапии», а должно развиваться в соответствии со своими специфическими нуждами и отвечать основным принципам фармакотерапии — выбор ЛС, его формы и дозы должен осуществляться с учетом особенностей конкретного пациента [8].

## **Учет высокой неоднородности педиатрической популяции**

Педиатрическая популяция, как было показано выше, чрезвычайно неоднородна. Характеризуя каждого пациента, особенно новорожденных и детей грудного и раннего возраста, важно описывать его массу тела при рождении, гестационный и постнатальный возраст. Более того, в связи с крайней гетерогенностью субпопуляции новорожденных в зависимости от их гестационного возраста некоторые авторы предлагают оперировать понятием

«возраста с момента зачатия». Это позволяет сделать моделирование фармакокинетики и фармакодинамики ЛС более точным [8]: по характеристикам онтогенеза ферментных и органных систем ребенок десятинедельного возраста, родившийся на сроке 32 нед, значительно ближе к двухнедельному младенцу, родившемуся в срок, нежели чем к десятинедельному доношенному ребенку. При этом с учетом высокой меж- и внутрииндивидуальной (по мере роста и развития ребенка) вариабельности характеристик важно принимать во внимание не только средние значения в педиатрической популяции или даже в субпопуляции новорожденных, но и индивидуальные характеристики каждого из участников клинических исследований [8].

### **Грамотный выбор конечных точек**

Проблема определения эффективности лекарства в клинических исследованиях с участием детей заключается в особенностях ее оценки: является ли отсутствие эффективности результатом исследования, или оно обусловлено особенностями дизайна исследований (популяцией, характеристиками болезни, дозой, формой и метаболизмом ЛС, невозможностью выбранных фармакодинамических конечных точек отразить клинически значимые из них) [31]?

Одной из преград на пути определения эффективности ЛС является выраженность плацебо-эффекта, которая обратно пропорциональна возрасту ребенка: чем младше ребенок, тем более выражен плацебо-эффект [11]. В некоторых случаях различия в эффекте в опытной и контрольной группах становятся статистически незначимыми даже при эффективности ЛС (показано на примере применения дивальпроекса и дулоксетина, соответственно, для лечения биполярного расстройства и депрессии у детей) [32]. Кроме того, B. H. King и соавт. полагают, что степень тяжести болезни в начале терапии также может быть предиктором высокого плацебо-эффекта (подобное наблюдали при проведении КИ циталопрама для лечения аутизма) [33].

Другой причиной сложностей в установлении эффективности ЛС является несовершенство дизайна исследований. J. D. Motreg и соавт. обратили внимание медицинского сообщества на недостаточно тщательное планирование КИ и неудачный выбор конечной точки оценки эффективности лекарств (для агратробана, фамцикловира), пострандомизационное исключение пациентов из группы контроля (для палоносетрона), отсутствие контрольной группы (для анастрозола, гранисетрона), а также на недостаточную чувствительность статистических критериев, использованных при анализе результатов КИ (для золмитриптана) [11].

B. Zhang и B. Schmidt провели систематический обзор первичных конечных точек, использованных в неонатальных рандомизированных КИ. Было показано, что исследования с дискретными конечными точками были краткосрочными и проводились с целью выявления только значительного снижения рисков [34]. И это при том, что проявления патологического процесса не являются дихотомичными и различаются по тяжести, что не позволяет использовать дискретные конечные точки для оценки эффективности лекарства [8]. Более того, оценка эффективности ЛС у детей должна исходить из отличий этиопатогенеза заболевания у взрослых.

Широко известным примером неудачного выбора конечных точек являются клинические исследования ингибиторов протонной помпы у детей для лечения симптоматической ГЭРБ. Исследования (пантопразол,

эзомепразол) не увенчались успехом в силу различий в этиопатогенезе заболевания: у детей, как известно, ГЭРБ провоцируется особенностями работы сфинктерного и клапанного аппарата кардии, а не воздействием соляной кислоты. В этой связи, согласно решению Консультативного комитета FDA от 5 ноября 2010 г., исследования ингибиторов протонной помпы для лечения ГЭРБ у детей больше не ведутся [35].

Другим примером неудачного выбора конечных точек является контроль эффективности ЛС для лечения мигрени через интервал времени от начала атаки, аналогичный таковому у взрослых, тогда как у детей средняя продолжительность мигренозной атаки меньше, чем у взрослых. Кроме того, у детей возможно спонтанное исчезновение боли через несколько часов, что совпадает со временем контроля конечной точки в исследовании [11].

Во избежание подобных ошибок, по мнению J. D. Motreg и соавт., требуется тщательное изучение особенностей течения патологического процесса и физиологии в возрастных субпопуляциях, а также аккуратная разработка дизайна исследования с целью получения достоверных и обобщаемых результатов [11].

Для детей грудного возраста особенно актуальны так называемые средовые факторы, а именно тип вскармливания, которое получает ребенок. Тип вскармливания, по данным K. Allegaert и J. van den Anker, влияет на кишечный микробиом: олигосахариды, поступающие с грудным молоком, приводят к доминированию лактобактерий в кишечном микробиоме, тогда как на искусственном вскармливании формируется «более взрослая» микробиота [8]. Кроме того, искусственное вскармливание ускоряет созревание изоферментов CYP3A4 и CYP1A2, что приводит к относительному повышению скорости метаболизма лекарства [36, 37].

### **Принцип научной необходимости — безопасность**

Около 16% всех ЛС, результаты клинических исследований которых обобщили G. T. Wharton и соавт., не показали достаточной безопасности при применении у детей [10]. Согласно заключению FDA, при отсутствии прямой пользы от лекарства риски не должны превышать незначительный минимальный риск (A Minor Increase Over Minimal Risk), а при наличии пользы от лекарства таковая должна превышать потенциальные риски. При этом важно, что прямая польза от участия должна быть получена именно от исследуемого ЛС, а не от сопутствующих терапии и процедур [20]. Минимальным риском при этом является та ситуация, при которой вероятность причинения вреда или дискомфорта, а также степень их выраженности, предполагаемые в исследовании, не превышают таковые в повседневной жизни ребенка или при выполнении ребенком рутинных физических и психологических тестов [38]. Повседневные риски при этом рассчитываются на основании условий жизни здоровых детей в безопасной среде. Незначительное превышение минимального риска при этом считается допустимым, если исследование позволит получить знания о болезни (состоянии) субъекта, имеющие существенное значение для понимания или ее (его) устранения [38].

Этика планирования педиатрических клинических исследований требует учитывать все имеющиеся данные доклинических исследований, соотношение возраста целевой детской популяции и возраста взрослой популяции, для которой есть данные по лекарству, а также имеющиеся данные по дозозависимой и дозонезависимой токсичности ЛС [39].

Использование ранее упомянутых микродоз для изучения фармакокинетики ЛС у детей допустимо, но так как микродоза не может принести никакой пользы ребенку, требуется предварительно оценить научную и социальную значимость планируемого исследования, а также сопоставить технические риски его проведения и риски назначения микродозы [39]. Частичное решение вопроса о назначении микродоз предлагаю M. Roth-Cline и соавт.: принимая во внимание отсутствие терапевтического эффекта микродозы (а значит, и пользы для пациента) и соответствие микродозы критериям незначительного превышения минимального риска, считается допустимым проводить КИ лекарств с использованием микродозы у детей, имеющих соответствующее заболевание или риск его развития [19]. Так, например, кодеинсодержащие лекарства от кашля в микродозе могут назначаться детям, страдающим кашлем, или отнесенными к категории повышенного риска развития кашля. Тем не менее вопрос об использовании микродоз у детей до сих пор не решен.

Говоря о безопасности изучаемых ЛС, также важно учитывать их возможные отсроченные эффекты. Важность четкого структурирования критериев безопасности (как краткосрочных, так и отсроченных) проиллюстрирована E. S. Shinwell и соавт. на примере постнатального воздействия дексаметазона [40]. Использование данного вещества у новорожденных приводит к укорочению времени искусственной вентиляции легких, но не влияет на частоту развития бронхопульмональной дисплазии и фактически ведет к увеличению частоты и тяжести нейрогенных нарушений. Будучи отсроченным, а также вследствие краткого положительного периода (более раннее удаление интубационной трубки у недоношенных новорожденных) долгое время этот эффект дексаметазона не выявлялся. Изучение положительных характеристик является крайне важным, так как понимание механизмов токсичности конкретных ЛС позволит минимизировать опасность схожих по структуре и механизму действия лекарств [8].

В настоящее время развивается фармакогенетический подход к определению фармакокинетических и фармакодинамических параметров действия ЛС. Было показано, что развитие нежелательных явлений зависит от вариаций генов белков-транспортеров, ферментов и рецепторов, при этом полиморфизм генов создает «субпопуляцию внутри субпопуляции», если ген кодирует фермент, метаболизирующий данный ЛС. Тем не менее, в данном случае возможен подход «от взрослого к ново-

рожденному» для установления влияния полиморфизма генов некоторых ферментов (цитохрома Р450, цитохрома Р2D2, N-ацетил-трансферазы-2, UDP-глюкуронозилтрансферазы 2B7) [41–43]. Однако, необходимо учитывать вероятность временной конверсии генетически широко представленных ферментов в их слабые фенотипические проявления, а также возрастные изменения фенотипической активности метаболизирующих ферментов, что также проявляется внутрипопуляционной изменчивостью [44].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограниченнная предсказуемость результатов клинических исследований с участием детей требует особенного внимания к определяющим ее факторам. Для повышения качества проведенных клинических исследований требуется более тщательная разработка их дизайна, который будет учитывать особенности метаболизма экспериментального ЛС и течения болезни ребенка в данном возрастном периоде. Кроме того, к получению более предсказуемого результата могут вести разделение детей на группы, относительно однородные с точки зрения онтогенеза систем органов и ферментов и особенностей протекания болезни внутри возрастной группы.

Особенное внимание требуется уделять исследованиям у новорожденных. В связи с крайне малым числом подобных исследований, недостаточным количеством участников и гетерогенностью группы новорожденных предсказуемость их результатов остается невысокой. Это, в свою очередь, приводит к частым неудачам при проведении исследований в данной популяции. Преодоление подобных сложностей требует комплексного решения вопросов и планирования не только самих исследований, но и внешних обстоятельств.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**A. А. Мосикян** <http://orcid.org/0000-0002-2863-270X>  
**А. О. Томашева** <http://orcid.org/0000-0003-4282-1272>  
**Т. Л. Галанкин** <http://orcid.org/0000-0002-8784-856X>  
**А. С. Колбин** <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зырянов С.К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2005. — Т.84. — №5. — С. 19–21. [Zyryanov SK. Usage of non-recommended drugs in pediatric practice. *Pediatriia*. 2005;84(5): 19–21. (In Russ).]
2. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients. *Aust J Hosp Pharm*. 1999;29(5):265–268. doi: 10.1002/jppr1999295265.
3. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А. Частота использования нелицензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования // Педиатрическая фармакология. 2007. — Т.4. — №4. — С. 35–40. [Kolbin AS, Shabalov NP, Lyubimenko VA. Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: data of the pharmaco-epidemiological research. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2007;4(4):35–40. (In Russ).]
4. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 6–14. [Zavidova S, Namazova-Baranova L, Topolyanskaya S. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14. (In Russ).]
5. rosmiinzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств [доступ от 21.12.2015]. Доступ по ссылке <http://grls.rosmiinzdrav.ru/>.
6. fda.gov [Internet]. Pharmacometrics at FDA. Overview [cited 17 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm167032.htm#Overview>.
7. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(3):328–335. doi: 10.1002/cpt.149.

8. Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(3):288–297. doi: 10.1002/cpt.16.
9. Benjamin DK Jr, Smith PB, Murphy MD, et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA.* 2006;296(10):1266–1273. doi: 10.1001/jama.296.10.1266.
10. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics.* 2014;134(2):e512–518. doi: 10.1542/peds.2013-2987.
11. Momper JD, Mulugeta Y, Burckart GJ. Failed pediatric drug development trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):245–251. doi: 10.1002/cpt.142.
12. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action and therapy. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157–1167. doi: 10.1056/nejmra035092.
13. Kearns GL. Selecting the proper pediatric dose: It is more than size that matters. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):238–240. doi: 10.1002/cpt.168.
14. Holford N. Dosing in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(3):367–370. doi: 10.1038/cpt.2009.262.
15. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932; 6(11):315–349. doi: 10.3733/hilg.v06n11p315.
16. Russell J, Baur LA, Beumont PJ, et al. Altered energy metabolism in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(1): 51–63. doi: 10.1016/s0306-4530(00)00036-6.
17. Tolbert J, Kearns GL. The challenge of obesity in paediatric leukaemia treatment: it is not just size that matters. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):101–105. doi: 10.1136/archdischild-2014-307147.
18. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. CDER. *Guidance for industry, investigators, and reviewers. Exploratory IND studies* [Internet]. 2006 [cited 17 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078933.pdf>.
19. Roth-Cline M, Nelson RM. Microdosing studies in children: A US regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):232–233. doi: 10.1002/cpt.165.
20. Sherwin CM, McCaffrey F, Broadbent RS, et al. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61(4):465–471. doi: 10.1211/jpp.61.04.0008.
21. Uppal N, Yasseen B, Seto W, Parshuram CS. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ.* 2011;183(4):E246–248. doi: 10.1503/cmaj.100467.
22. Nunn AJ, Richey RH, Shah UU, et al. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2013;20(1):3–7. doi: 10.1136/ejhp-pharm-2012-000133.
23. Turner MA, Duncan JC, Shah U, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;73:89–101. doi: 10.1016/j.addr.2013.11.003.
24. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, et al. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2. The pilot version. *Int J Pharm.* 2013;457(1):310–322. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.013.
25. World Health Organization. *WHO Model Formulary for Children 2010* [Internet]. WHO; 2010 [cited 24 Jan 2016]. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/list/WMFC\\_2010.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFC_2010.pdf).
26. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):30–38. doi: 10.1111/pan.12176.
27. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1137–1142. doi: 10.1136/archdischild-2013-305212.
28. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3119–3146. doi: 10.2174/1381612811209023119.
29. Schreuder MF, Bueters RR, Allegaert K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2083–2091. doi: 10.1007/s00467-013-2651-0.
30. Girardi A, Raschi E, Galletti S, et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf.* 2015;38(6):535–551. doi: 10.1007/s40264-015-0288-6.
31. McCune SK, Mulugeta YA. Regulatory science needs for neonates: a call for neonatal community collaboration and innovation. *Front Pediatr.* 2014;2:135. doi: 10.3389/fped.2014.00135.
32. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res.* 2013;74(1):96–102. doi: 10.1038/pr.2013.66.
33. King BH, Dukes K, Donnelly CL, et al. Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: a multisite randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2013;167(11):1045–52. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2698.
34. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized clinical trials. *J Pediatr.* 2001;138(1):76–80. doi: 10.1067/mpd.2001.110299.
35. fda.gov [Internet]. Executive summary FDA background package for Advisory Committee Meeting November 05, 2010 [updated 2010 Sep 27; cited 24 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM232026.pdf>
36. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, et al. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. *Pediatr Res.* 2006;60(6):717–723. doi: 10.1203/01.pdr.0000245909.74166.00.
37. Allegaert K. Tailored tools to improve pharmacotherapy in infants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(8):1069–1078. doi: 10.1517/17425255.2014.931937.
38. fda.gov [Internet]. The Code of Federal Regulations (CFR), Title 21 Food and Drugs, Chapter I.50 Protection of human subjects in clinical trials [updated 2015 Aug 21; cited 24 Jan 2016]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50>.
39. fda.gov [Internet]. Pediatric Ethics Subcommittee of the Pediatric Advisory Committee Meeting Announcement. Bethesda, MD; May 11, 2011 [updated 2011 Apr 19; cited 24 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm251844.htm>.
40. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(3):164–70. doi: 10.1016/j.siny.2008.12.001.
41. Leeder JS, Kearns G. Interpreting pharmacogenetic data in the developing neonate: the challenge of hitting a moving target. *Clin Pharm Ther.* 2012;92(4):434–436. doi: 10.1038/cpt.2012.130.
42. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234–242. doi: 10.1038/sj.cpt.6100406.
43. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376–382. doi: 10.1038/cpt.2013.254.
44. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3): 400–410. doi: 10.1124/dmd.114.061093.