https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2375

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], Н.М.Я. Садеки[2], А.А. Баранов[2, 4]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[2] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
[4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:
Садеки Нилаб Мохаммад Ясин, врач-педиатр НИИ охраны и здоровья детей ЦКБ РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** nili42@msn.com

В данной обзорной статье приведены сведения о дефиците клинически доказанных данных по применению препаратов в педиатрической практике. Проанализированы вопросы, почему дети широко получают терапию препаратами, которые предназначены для применения у взрослых пациентов, без предварительной качественной оценки их безопасности и эффективности в ходе соответствующих клинических исследований (КИ) с участием детей.
Авторами рассмотрены вопросы проведения КИ с участием детей в качестве субъектов исследований — этические, регуляторные и психологические аспекты этой сложной задачи. По каждому из перечисленных пунктов приведены решения, которые, по мнению авторов проанализированных материалов и авторов данной статьи, могут помочь решить эти трудности и обойти неправильную оценку и интерпретацию исходных данных родителями детей и их усыновителями (законными представителями).
Отдельно рассмотрены вопросы по настороженности со стороны врачей и приведены информация и выдержки из нормативно-правовых актов, а также сведения из публикаций для повышения осведомленности и в поддержку врачам-исследователям.
Текущий литературный обзор проведен с целью решения проблемы недостатка информации по безопасности и эффективности препаратов, используемых в педиатрической практике. Раскрытие предмета обсуждения проведения КИ с участием детей в конечном счете поможет повысить качество оказываемой помощи детям в будущем и использовать у пациентов детского возраста возможности новейших технологий, применяемых в популяциях пациентов других возрастных групп.

Ключевые слова: *клинические исследования, дети, психологические аспекты, off-label, педиатрические препараты*

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Баранов А.А. Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(1):61–71. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на развитие, прогресс в области клинических исследований (КИ) и весьма жесткие стандарты регуляторных органов в XXI в. в области доклинических исследований и КИ по безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС), все же имеется мало данных по препаратам, применяемым у детей. В результате детское население порой получает или неэффективные ЛС, или препараты с неизвестными нежелательными побочными эффектами. Неоспорим тот факт, что педиатрам насущно необходимы более качественные и актуальные КИ применения у детей ЛС с жесткими критериями оценки и отслеживанием фармакокинетических и фармакодинамических показателей, так же как и изучение безопасности и эффективности новых и уже известных препаратов. Эти сведения требуются не только для расширения знаний о действии лекарств на момент использования, но и для прогнозирования и предотвращения отсроченных нежелательных явлений в будущем.

ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство ЛС, назначающихся при лечении детей, не лицензированы или не предназначены для использования в педиатрической практике. В статье о проведении КИ с участием детей как субъектов исследования, опубликованной в 2015 г. в «Британском журнале клинической фармакологии», было отмечено, что более чем у 50% препаратов, применяемых в педиатрической практике, на тот момент отсутствовали информация и резуль-

таты рандомизированных контролируемых исследований в детской популяции [1].

Назначение ЛС детям часто основывается на экстраполяции результатов испытаний, проведенных с участием взрослых, из-за отсутствия педиатрических данных КИ. Но дети — это не «маленькие взрослые», а выраженно разнородная группа — от недоношенных новорожденных до подростков. Заболевания у этой гетерогенной группы пациентов могут иметь иное естественное течение, чем у взрослых, а также дети могут страдать от болезней, которые не встречаются или являются редкими у взрослых. Вдобавок дети обладают особенностями сложных физиологических, психологических и метаболических процессов организма, имеющих отличия от того, что происходит у взрослых. Кроме того, имеются серьезные отличия у детей, относящихся к разным возрастным группам (новорожденных, младенцев, дошкольников и подростков). С точки зрения фармакологии, фармакокинетика и фармакодинамика ЛС у каждой подгруппы данной гетерогенной группы пациентов также различны. Особенность детского организма метаболизировать определенные ЛС иначе, чем взрослые, приводит к неоптимальной терапии, неожиданным ответам и реакциям, нежелательным и побочным лекарственным явлениям. Необходимо также учитывать токсичность ЛС, которые могут повлиять на развитие этой группы пациентов и их будущие репродуктивные и когнитивные способности [2–4].

Использование ЛС не по назначению (off-label) в европейских странах, по различным данным, отмечается у 13–69% пациентов в стационарах и затрагивает от 2 до 100% рецептов, выписанных (не по прямому назначению) в учреждениях первичной медицинской помощи [5]. Применение лекарств off-label представляет собой более сложную проблему у недоношенных и доношенных новорожденных детей, у младенцев и детей в возрасте до 2 лет, а также у тяжелобольных детей с редкими или хроническими заболеваниями. В качестве примера: в 2018 г. были опубликованы данные, собранные в отделении клинической фармакологии и токсикологии медицинского центра в Израиле, где в течение 2 мес отслеживались препараты, прописанные пациентам, поступившим в отделения интенсивной терапии новорожденных (n = 134) и педиатрические отделения интенсивной терапии (n = 56). За этот период наблюдения ЛС вышеуказанным пациентам регистрировались и классифицировались в соответствии с возрастом детей. Также учитывались статус лицензии, дозировка, частота и способ применения ЛС. Результаты текущего исследования сравнивались с предыдущими данными, полученными в 2002 г. в тех же отделениях медицинского центра. В итоге были получены сведения, сопоставимые с европейскими, приведенными выше: для тяжелобольных новорожденных 64,8% назначенных ЛС были использованы не по назначению. При этом количество педиатрических пациентов в критическом состоянии, получавших по крайней мере одно лекарство не по назначению, составило 88,7% [6].

Принимая во внимание вышеуказанные данные, можно отметить, что весьма трагические исторические события с талидомидом и диэтиленгликолем в виде сиропа сульфаниламида, когда ЛС попадали в широкий оборот без предварительной качественной оценки в ходе КИ, в первую очередь их безопасности, к сожалению, так и не научили человечество шире проводить КИ с участием детей [7, 8].

Помимо этих случаев, можно вспомнить и другие трагические примеры использования препаратов, фармакодинамика которых отличается при введении у детей и взрослых, и эти данные можно получить, лишь имея релевантную информацию, соответствующим образом документированную на определенной выборке пациентов. Так, применение тетрациклина у детей в период минерализации развивающихся зубов приводит к тяжелой дисплазии эмали [9]; у детей возможно проявление парадоксальной гиперактивности при приеме фенобарбитала, которая не возникает у взрослых из-за различий в фармакодинамике [10]. С марта 1958 по февраль

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], Nilab Sadeqi[2], Alexander A. Baranov[2, 4]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation
[3] Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation
[4] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review

This literature review provides information on the deficit of clinically proven data on the drugs use in pediatric practice. Issues on why children are widely administrated with drugs that are normally intended for use in adults without any prior qualitative estimation of their safety and efficacy in appropriate clinical studies involving children have been analyzed.
The authors considered the issues of carrying out clinical trials with the participation of children as study subjects: ethical, regulatory, and psychological aspects of this complex task. There are decisions for every of the listed aspect. The authors of analyzed sources and the authors of this article believe that these decisions may help to address all the challenges and evade the incorrect assessment and interpretation of initial data by children's parents and adoptive parents (legal representatives).
Issues of doctors' alertness were considered separately. Information and excerpts from regulatory acts were given, as well as information from publications on awareness raising and in support of doctors-researches.
This literature review has been carried out to solve problems of information gap in the field of drugs safety and efficacy in pediatric practice. The disclosure of discussion points for clinical trials with children will ultimately help to improve the quality of healthcare provided to children in the future and take advantage of recent technologies used in patients' cohorts of other age groups.
Keywords: *clinical trials, children, psychologic aspects, off-label, pediatric drugs*

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Sadeqi Nilab, Baranov Alexander A. Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):61–71. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373

1959 г. было проведено сравнительное исследование новорожденных, которым назначались антибиотики вскоре после рождения из-за предполагаемого контакта с инфекцией, для оценки роли антибактериальной терапии в повышении смертности этой категории детей. Было выявлено, что использование хлорамфеникола у новорожденных из-за незрелости печени и снижения клиренса ЛС приводило к развитию синдрома Грея [11].

Таким образом, наиболее острыми вопросами для педиатрической фармакологии являются следующие. Что этичнее и безопаснее для маленьких пациентов — планировать и проводить широкие КИ с участием детей или продолжать применять у них ЛС off-label ввиду отсутствия таких исследований? Безопасно ли широкое применение незарегистрированных для педиатрической популяции ЛС? Есть ли статистически достоверные данные о безопасности, эффективности и дозировке этих ЛС у детей? И рапортируются и учитываются ли все нежелательные и побочные явления, связанные с применением этих ЛС в реальной клинической практике в педиатрической популяции?

На сегодняшний день мы имеем больше вопросов, чем ответов. Почему же так мало данных и как это связано с проведением КИ с участием детей в качестве субъектов?

Проведение адекватных и тщательно контролируемых КИ в педиатрии всегда было трудным процессом по многим причинам, таким как, например, этические соображения, небольшая выборка детей по сравнению с группой взрослых пациентов, опасность необратимого повреждения развивающихся органов, физиологические изменения в период роста и развития ребенка, имеющие различное влияние на фармакологический ответ, и непредсказуемость этого ответа [12]. Столкнувшись с перечисленными трудностями, задаваясь вопросом, как эффективно лечить детей ЛС, предназначенными для взрослых, в 1963 г. врачебное сообщество и доктор Гарри Ширки, председатель комитета по лекарственным средствам Американской академии педиатрии, ввели для детей термин «терапевтические сироты» из-за серьезного недостатка информации по лекарственным препаратам для использования в педиатрической группе пациентов [13–15].

Соединенные Штаты были первыми, кто инициировал изменения на законодательном уровне в 1997 г. с целью стимулирования проведения КИ с участием детей, чтобы повысить качество доказательной базы для ЛС в педиатрической практике [16]. За этим последовало принятие Европейским парламентом и Советом ЕС Регламента № 1901/2006 от 12 декабря 2006 г. о медицинской продукции, предназначенной для использования в педиатрии, и об изменении Регламента 1768/92, Директивы 2001/20/ЕС, Директивы 2001/83/ЕС, Регламента (ЕС) 726/2004. Позже был издан Акт безопасности и инновации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов от 9 июля 2012 г. (FDASIA) [17, 18].

Путь от инициации и создания первых актов и до получения актуальных на сегодняшний день правовых документов, регулирующих проведение КИ с участием детей на международном уровне, — длительный процесс правовой эволюции данного вопроса.

Если вспомнить и подробно рассмотреть историю этого процесса, то началом длинного пути можно считать трагедию 1902 г., когда в США введение противодифтерийного антитоксина, загрязненного живыми столбнячными бациллами, привело к смерти 13 детей. На этом этапе был принят закон США о контроле над биологическими препаратами (US Biologics Control Act) [19]. За этим актом последовал принятый в 1906 г. в США закон о чистых продуктах питания и лекарственных средствах (Pure Food and Drug Act). Первичной целью данного акта было введение обязательного требования наличия этикетки на упаковке ЛС или продукта с указанием состава активных ингредиентов (и показаний к применению лекарства). По-английски этикетка — label, отсюда off-label — без этикетки, то есть вне показания. Также акт требовал, чтобы уровни чистоты лекарственных средств не могли падать ниже установленных Фармакопеей США или Национальным формуляром. Это должно было обеспечить ограничение продажи небезопасных продуктов, содержащих яды, алкоголь и наркотики. После принятия данного закона в 1930 г. было создано Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

В 1938 г., после очередной трагедии, на этот раз связанной с применением антибиотика сульфаниламида в форме эликсира на основе диэтиленгликоля, которое привело к смерти 34 детей, Конгресс США принял, а президент Рузвельт 25 июня 1938 г. подписал закон о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах (Federal Food, Drug and Cosmetic Act; FDCA). Тогда же был принят и так называемый раздел 21 главы 9 Свода федеральных законов США (Title 21, Chapter 9 of the United States Code (21 CFR, 21 USC 9)), который присвоил FDA право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Теперь для получения разрешения на продажу производители должны были проводить исследования безопасности ЛС, вносить полученные в ходе КИ данные по безопасности в инструкцию по применению (label) и подавать на проверку и одобрение в FDA [20].

После талидомидной катастрофы, когда широкое применение у беременных женщин ЛС, не прошедших обязательного исследования безопасности, привело к рождению более 10 000 детей с врожденными деформациями конечностей (фокомиелиями) [8], Конгрессом США был принят законопроект Эстеса Кефовера, сенатора штата Теннеси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас. Данный законопроект 10 октября 1962 г. был подписан президентом Кеннеди и стал поправкой Кефовера–Харриса к закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах [21]. После этого ни одно новое ЛС не могло попасть в широкий оборот, не пройдя серьезного исследования, прежде всего безопасности, а также эффективности.

В 1983 г. в США были опубликованы Федеральные рекомендации по защите детей, участвующих в КИ, которые позже стали частью Свода федеральных законов США, в частности подраздел B, имеющий отношение к дополнительным мерам защиты для беременных женщин, внутриутробных детей и новорожденных, и подраздел D — о дополнительной защите детей [22]. Последнее обновление данного документа от 2018 г. не касалась подразделов педиатрической группы.

Неоднократно на законодательном уровне предпринимались попытки стимулировать производителей проводить КИ с участием детей гарантией продления срока эксклюзивности данных (срока действия патентов), которые оказывались все же неэффективными. И это понятно, ведь «рынок для детей» составляет в среднем лишь 20–25% от объема «рынка для взрослых», и потому он существенно менее интересен для производителей ЛС. Недостаток информации по применению препаратов

в педиатрической практике привел к тому, что FDA предложило в 1992 г., а затем в 1994 г. и 1998 г. приняло требование, чтобы все производители ЛС исследовали имеющиеся доступные данные о ЛС для взрослых и представили дополнительную информацию по ним в педиатрической группе (Педиатрическое правило Кесслера, затем Педиатрическое правило 1998 года).

Эти административные меры в сочетании с другими создали исторический фон для принятия в 1997 г. закона о модернизации и ответственности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act 1997 (FDAMA)).

Следующим этапом в поддержке и стимуляции проведения КИ с участием детей было подкрепление FDAMA так называемым педиатрическим правилом 1998 г. В результате принятия этого правила все производители должны были включать оценку безопасности и эффективности ЛС у детей в заявку на регистрацию новых ЛС, новых показаний и новых дозировок, других способов введения ЛС. Данное правило могло быть неприменимо только в том случае, если FDA предоставляло производителю разрешение не проводить или отложить проведение КИ с участием детей. Правило требовало производства детских лекарственных форм. Важно отметить, что правило 1998 г. было применимо ко всем ЛС, которые могли использоваться у детей, даже если производителем ЛС не предполагалось для регистрации у детей [20, 23, 24].

Помимо США, законодательные и регуляторные попытки принятия мер для улучшения ситуации с недостатком данных по педиатрическим препаратам и форме ЛС для детей были предприняты и другими странами и международными органами: в 1997 г. в Европе в Европейском агентстве лекарственных средств (EMEA) европейской комиссией (ЕК) также был поднят вопрос о необходимости усиления законодательства, в частности, посредством экономических стимулов к проведению КИ с участием детей. В 1998 г. в ходе обсуждения проблем КИ с участием детей ЕК подняла данный вопрос на международном уровне. Впоследствии было принято руководство E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции», которое вступило в силу с 2002 г. Данный документ представляет собой детальное руководство по КИ с участием детей (последнее обновление состоялось в 2017 г.).

В Канаде производителям, предоставляющим доказательства в поддержку педиатрических данных на этикетке, гарантируется продление сроков эксклюзивности данных на 6 мес [25].

В 2007 г. ВОЗ выступила с инициативой «Создание лекарств по детскому размеру» [26].

В 2007 г. в Европе были изданы две ранее упомянутые директивы Европейского Союза (№ 1901/2006 и № 1902/2006), которые вступили в действие с 26 января 2007 г. В этом же году в США 27 сентября был подписан закон о поправках к закону о Федеральном управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов 2007 г. (FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)), продлевающий действие двух основных законов, регулирующих КИ с участием детей, — закона о лучших лекарствах для детей 2007 г. (Best Pharmaceuticals for Children Act 2007) и закона о справедливости в области педиатрических исследований 2007 г. (Pediatric Research Equity Act 2007 и дополненный акт от 2016 г.). В 2012 г. издан вышеупомянутый FDASIA, который направлен на улучшение вопросов регулирования педиатрических клинических исследований, в том числе в когорте новорожденных [20, 27].

Следующим нормативно-правовым актом был Регламент (EU) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, отменяющий Директиву 2001/20/ЕС. Данный регламент был дополнен делегированным Регламентом Комиссии (EU) 2017/1569 от 23 мая 2017 г. Рекомендации в данном регламенте касались различных этических аспектов КИ, проводимых на несовершеннолетних от рождения до достижения возраста дееспособности давать информированное согласие. Основная цель регламента — защитить всех детей, не достигших совершеннолетия, но участвующих в КИ, при этом не лишая их преимуществ исследований с точки зрения как участия в КИ, так и доступа к лекарственным препаратам, имеющим доказательную базу.

Ожидания по введению всех этих законодательных актов и сводов заключались в том, что фармацевтическая промышленность должна оценить безопасность и эффективность лекарств, используемых при лечении детей, а именно во всех соответствующих возрастных группах детей, и гарантировать, что этикетки (labels) ЛС содержат хорошо изученные, документированные в ходе КИ данные. Также предполагалось, что необходимо разработать соответствующие педиатрические формы ЛС.

В стремлении еще каким-то образом урегулировать, найти и отследить ответы на эти вопросы было решено составить сопоставимый с критериями Бирса, основанный на доказательной базе данных список ЛС, которые связаны с непреднамеренными, но заранее предотвратимыми нежелательными реакциями. Предполагается, что этот список повысит безопасность ЛС, применяемых в педиатрической популяции. Критерии Бирса Американского гериатрического общества — это список потенциально не рекомендованных лекарственных средств, широко используемых клиницистами, применения которых у пожилых пациентов в большинстве случаев или в конкретных клинических ситуациях безопаснее избегать. Критерии Бирса представляют собой стандарт медицинской помощи, который позволил повысить безопасность назначения и использования лекарств у пожилых людей [28].

Был проведен ретроспективный анализ (в 2017 г. — первичный и в 2020 г. — повторный) рекомендаций практикующих врачей, опубликованных в статьях базы PubMed, сведений по безопасности в педиатрии Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA Pediatric Safety Communications), а также базы данных Lexicomp. По результатам были определены 67 препаратов, потенциально не подходящих для использования в педиатрической популяции, включенные в список под названием «Список KIDs» (Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics). Наиболее часто упоминаемые группы включали препараты, используемые против инфекций, нейролептики, антагонисты дофамина и препараты, назначаемые при симптомах, возникающих со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство лекарств (85%) из данного списка требуют рецепта. Значительная часть лекарств этого списка была доступна в различных формах, включая пероральные, парентеральные и наружные. Список KIDs создан как инструмент контроля качества применения ЛС и не заменяет клиническую оценку состояния пациента, поскольку могут встречаться определенные группы пациентов или заболевания,

для которых требуется лечение любым из ЛС, включенных в этот список [29].

Несмотря на ретроспективные данные, анализ мнения практикующих врачей, результаты исследований, опубликованные в статьях, описывающих те или иные побочные эффекты ЛС, остается вопрос о недостаточности проведения КИ. На сегодняшний день из возможных способов оценки безопасности и эффективности применения ЛС и расчета оптимальной дозы самым надежным методом можно считать только проведение международных многоцентровых рандомизированных КИ, в которых будут учитываться и строго отслеживаться все фармакокинетические данные ЛС, оцениваться и документироваться все нежелательные явления, реакции и побочные эффекты вводимой молекулы или состава.

В качестве примера: согласно данным литературы, достигнут значительный прогресс в лечении детей, больных раком, с тех пор как в 1940-х и 1950-х гг. были проведены первые КИ химиотерапии лейкемии. Сегодня, по некоторым оценкам, более 80% детей, у которых диагностирован рак, могут быть излечены. Эти результаты получены в значительной степени благодаря совместным многоцентровым клиническим испытаниям, проведенным международными ассоциациями экспертов в детской онкологии [30].

Мотивирование к проведению КИ с участием детей вместе с этими выгодами даст возможность разработать новые методы лечения для педиатрической популяции на основе уже существующих или разрабатываемых инновационных технологий для взрослых (экспериментальных методов лечения рака, инфекций и астмы у взрослых), таких как, например, терапия с использованием наночастиц, новые системы доставки лекарств на основе полимеров, применение новых молекул (дендримеров) и устройств дистанционного запуска [31].

Что же служит основным фактором недостатка информации по использованию ЛС в педиатрической группе?

Обсуждение любого КИ всегда начинается с информированного согласия (ИС). На данный момент одним из краеугольных камней в вопросе о проведении КИ с участием детей является процедура получения ИС. Родителям/усыновителям (законным представителям) предлагается взять на себя двойную ответственность: защитить своих детей и в то же время дать им возможность становиться независимыми лицами, принимающими решения. К этому вопросу еще необходимо будет вернуться с точки зрения психологических аспектов проблемы. Процесс выдачи разрешения на лечение своих детей или отказ в нем не означает, что сами дети не должны играть никакой роли в процессе принятия этих решений. Данный вопрос широко обсуждается на международном уровне и определяется термином decision-making process.

Принятие решений и процедура получения ИС — это процесс, тесно связанный с конкретным статусом психологического созревания участника исследования. Несовершеннолетний должен быть проинформирован соответствующим образом в любом возрасте, на соответствующем языке, который должен быть адаптирован к его потребностям и способностям. Ребенок имеет право, чтобы его мнение было выслушано, а сам он был приглашен высказать свое мнение. Это мнение необходимо принимать во внимание и уважать всегда [32–34].

Уважение и совместное принятие решений остаются важными в контексте несовершеннолетних. Таким образом, со стороны исследователей и спонсоров КИ должна быть проведена четкая оценка популяции пациентов в отношении возможности понимания рисков и преимуществ предлагаемого лечения/вмешательства и осуществлена соответствующая адаптация раскрытия информации.

Исторически процедура получения ИС в КИ с участием детей в качестве субъектов претерпела значимые изменения. Эволюцию этого процесса необходимо рассмотреть более детально.

В международном и российском нормативно-правовом законодательстве процедура получения информированного согласия в КИ с участием данной категории граждан регламентируется и регулируется множеством актов, основными из которых являются нижеперечисленные:

- ICH E6 (Руководство по надлежащей клинической практике, ICH GCP);
- ICH E11 (Руководство по клиническим исследованиям лекарственных средств в детской популяции);
- Европейское руководство по этическим принципам проведения клинических исследований лекарственных средств в детской популяции;
- Регламент (EU) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, отменяющий Директиву 2001/20/ЕС;
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств»;
- п. 5 ст. 19 Федерального закона № 323-ФЗ, в котором определены общие права несовершеннолетнего в сфере охраны здоровья граждан, имущественного и личного неимущественного характера;
- Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 февраля 2012 г. «Стандартная операционная процедура № 3 (СОП3) «Клинические исследования с участием детей. Требования к информированию ребенка, а также родителей/усыновителей» (рассмотрена и принята на заседании Совета по этике 29 февраля 2012 г., протокол № 35);
- Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 февраля 2012 г. «Стандартная операционная процедура № 4 «О порядке рассмотрения документов, содержащих изменения в протокол разрешенного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» (рассмотрена и принята на заседании Совета по этике 29 февраля 2012 г., протокол № 35).

В вопросе регуляции ИС несовершеннолетних в Российской Федерации есть некоторые особенности, которые необходимо раскрыть. Например, в п. 5 СОП3 отмечено: «В соответствии со ст. 43 п. 6 Федерального закона № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” запрещается проведение клинического исследования лекарственного средства для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в связи с этим в Информированном согласии не должно быть подписи официального опекуна — только родителей либо усыновителей».

Необходимо обратить внимание, что чаще всего в педиатрической практике мы встречаемся с информированным добровольным согласием на медицинское вмешательство, которое регулируется ст. 20 и 54 Федерального закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. Согласно ст. 54 этого закона, данный вид ИС ребенок

имеет право подписывать с 15 лет, а именно: «…несовершеннолетние в возрасте старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство». Необходимо отметить, что ИС в КИ регулируются другими пунктами Федерального закона и международными правовыми актами и имеют другие возрастные категории.

Согласно локальному законодательству Российской Федерации в отношении детей, участвующих к КИ, в п. 3 СОПЗ отмечено: «Отдельный "Информационный листок пациента с формой информированного согласия" выдается несовершеннолетнему ребенку с 14 лет. Эту форму информированного согласия дети подписывают наряду с родителями/усыновителями. Ребенок должен получить полную и необходимую информацию для принятия осознанного решения об участии в исследовании. При этом содержание документа должно быть максимально адаптировано к пониманию ребенка». В п. 4 СОПЗ указано: «Условия о необходимости обеспечения контрацепции несовершеннолетних должны быть включены в Информационный листок для ребенка в возрасте 14–18 лет и в Информационный листок родителей/усыновителей». В связи с этим при переводе информации в дальнейшем в тексте все законные представители ребенка будут указаны, согласно законодательству Российской Федерации, только усыновителями, имеющими право на принятие решения об участии ребенка в КИ.

В руководствах ICH E6, ICH E11 и Регламенте (EU) № 536/2014 (далее — Регламент о клинических исследованиях) выделены два понятия относительно согласия ребенка на участие в КИ: информированное согласие (Informed Consent) и согласие ребенка или позволение ребенка на участие в исследовании (Assent) [35, 36]. В Регламенте о клинических исследованиях информированное согласие (Informed Consent) определяется как «свободное и добровольное волеизъявление субъекта о своем желании участвовать в конкретном клиническом исследовании после получения сведений обо всех аспектах такого клинического исследования, значимых для принятия субъектом решения об участии, или — в случае несовершеннолетних и недееспособных субъектов — разрешение или согласие его законного представителя на включение его в клиническое исследование».

Термин Assent был впервые употреблен в Хельсинкской декларации, где согласие или разрешение дается «в том случае, когда субъект, признанный юридически недееспособным, способен дать согласие на участие в исследовании, исследователь должен получить это согласие или позволение (Assent) в дополнение к согласию его законного представителя». В Регламенте о клинических исследованиях данный термин описан следующим утверждением: «Настоящий регламент не ограничивает положения национального законодательства, предусматривающего, в дополнение к данному законным представителем информированному согласию, необходимость дачи одобрения своего участия в клиническом исследовании несовершеннолетним, способным выражать мнение и оценивать предоставленные ему сведения».

Согласие и позволение/одобрение сообразно возрастным группам и степени зрелости. Выделены следующие группы несовершеннолетних, к которым можно применить оценку дачи согласия или позволения на участие в КИ.

Новорожденные и младенцы (с рождения до 2-летнего возраста). От данной возрастной группы невозможно получить позволение и от данной категории детей не ожидается понимания исследования. В этом возрасте предоставление информации в большей степени нацелено на подготовку ребенка к предстоящим процедурам. Необходимо обратить внимание на любые признаки сопротивления или протеста со стороны ребенка данного возраста и обсудить их с родителями/усыновителями с целью продолжения исследования.

Дошкольники (2–5 лет). Согласно регламенту, в этом возрасте появляется способность выражать позволение. Информация, соответствующая возрасту и зрелости ребенка, должна быть предоставлена данной категории детей, каким бы ни оказался конечный результат принятия или отказа согласия ребенка на участие в КИ. В связи с невозможностью использования текстовой информации для большинства детей этой категории необходимо рассмотреть другие разновидности визуальной информации для обеспечения надлежащего информирования, например видео, пиктограммы, мультфильмы или рисунки, которые можно забрать домой и обсудить с родителями/усыновителями.

Школьники (6–9 лет). Несмотря на способность данной категории детей читать и писать, понимание вопросов КИ можно повысить за счет использования визуализации, такой как видео, пиктограммы, мультфильмы и рисунки. Дети этой возрастной группы должны быть хорошо информированы, а согласие или позволение необходимо получить предпочтительно в письменной форме. Возражение и отказ от участия в КИ необходимо уважать, поскольку такие дети способны формировать собственное мнение.

Подростки (10–17 лет). Отношение к данной группе детей между государствами различается. Некоторые считают, что подростки старше определенного возраста больше не являются несовершеннолетними и обладают дееспособностью давать ИС на участие в исследовании, в других национальное законодательство требует получения согласия или позволения у всех детей данной группы.

Необходимо помнить, что подростки, соглашаясь на участие в КИ, подписывая ИС, изъявляют свое мнение, которое они уже способны сформировать, и данное мнение должно быть принято с уважением, но это не отменяет необходимость дачи информированного согласия родителями/усыновителями — согласно статье 32 Регламента о клинических исследованиях и согласно законодательству Российской Федерации (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств»).

Защита конфиденциальной информации, особенно информации, касающейся применения наркотиков, сексуальных вопросов и насилия, является дополнительным поводом опасений при проведении КИ с участием подростков. Согласно Рекомендации экспертной группы по клиническим исследованиям для исполнения Регламента (EU) № 536/2014 о клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения, если несовершеннолетний ребенок хочет участвовать, а родители/усыновители против, волю и мотивы несовершеннолетнего необходимо принимать серьезно. Исследователь должен стараться разрешить расхождения во мнениях, чтобы добиться справедливости в отношении (возрастающей) способности ребенка принимать самостоятельно решения, подобно взрослому. Если после приложенных разумных усилий по достижению консенсуса несовершеннолетний и родители/усыновители не приходят к согласию относительно

участия, возражение любой из этих сторон является решающим. Согласия или позволения несовершеннолетнего недостаточно для участия, поскольку оно всегда должно сопровождаться информированным согласием родителей/усыновителей [32].

В Российской Федерации нижний возрастной предел, с которого ребенку можно или необходимо предоставлять информацию о состоянии его здоровья, законодательством не установлен. Однако, согласно литературе, специалисты полагают, что она, по аналогии с законом, может быть предоставлена ребенку с 10 лет — в соответствии с положением статьи 57 Семейного кодекса Российской Федерации «ребенок вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы, а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам…» [37–39].

Как уже отмечалось, КИ с участием детей — трудный процесс по многим причинам, в том числе по причине особенностей процедуры получения ИС, описанной выше. В обсуждении проблематики проведения КИ с участием детей важно рассмотреть также психологические аспекты, связанные с этим процессом.

Процедура получения ИС в педиатрических исследованиях отличается от таковой в исследованиях с участием взрослых, поскольку согласие предоставляется родителями или усыновителями, которые обязаны защищать благополучие ребенка. Родителям/усыновителям тяжело взять на себя такую ответственность, принимая решение за своего ребенка.

Если рассматривать эмоции и переживания родителей/усыновителей с точки зрения психологии и нейробиологии, то испытываемый ими страх — это базовая эмоция, то есть врожденный эмоциональный процесс. Данная эмоция развилась для решения основных жизненных задач и может помочь выживанию, заставляя либо бежать в поисках безопасности, либо бороться, чтобы защитить себя. Страх возникает в ответ на угрозу [40, 41]. Родители/усыновители, испытывая страх за состояние своих детей, в первую очередь из лучших побуждений пытаются защитить их от нанесения ущерба их здоровью.

Данные обзора, опубликованного в 2009 г., показали, что у родителей/усыновителей при принятии решения об участии в КИ возникает дилемма: сделать все возможное для своих детей и использовать любые шансы, чтобы защитить их, однако сложность медицинского и исследовательского контекста в ИС может затруднить выполнение ими этой роли. При этом вторая часть дилеммы — опасение принятия «неправильного» решения, а именно страх угрозы здоровью ребенка, а также рисков, связанных с КИ. Важнейшую роль на этом этапе можно отвести правильности и доступности информации, внесенной в ИС, взаимодействию с врачом-исследователем, его компетентности, в т.ч. и в вопросах методологии КИ. По опубликованным результатам этого обзора родители/усыновители на основании доступной им информации делают заключение об угрозе здоровью ребенка, а также о рисках, связанных с КИ, но их интерпретации часто отличаются от таковых медицинских экспертов и экспертов-исследователей [42]. Также, по нашему мнению, в этом вопросе имеют большое значение содержание, полнота и доступность информации в ИС о безопасности и эффективности ЛС согласно данным, полученным в ходе ранее проведенных КИ. Обсуждение этой информации с родителями/усыновителями — важный этап получения ИС, который поможет исключить неверную интерпретацию последними представленной в ИС информации. При этом крайне важно обеспечить родителям/усыновителям уверенность в том, что они поступили правильно в отношении здоровья и безопасности своего ребенка, каким бы ни было принятое ими решение. Несогласие детей также следует уважать, даже если его выражение отличается от их обычной реакции на ту же процедуру, проводимую при обычной, или рутинной, клинической помощи.

Врачам-исследователям для данного этапа взаимодействия с родителями/усыновителями может быть полезным напоминание некоторых пунктов относительно проведения КИ.

КИ строго регулируются международными стандартами, к которым дополнительно примыкают законы и подзаконные акты каждой страны. КИ представляют собой получение надежных доказательств безопасности и эффективности лечения определенным лекарственным препаратом / еще не зарегистрированной молекулой путем сбора информации в ходе тщательного контролируемого тестирования любых вмешательств и дополнительных методов лечения на субъектах в лице людей.

Международным стандартом, положившим начало текущим сводам правил по проведению КИ, принято считать Хельсинкскую декларацию (ХД) Всемирной медицинской ассоциации, которая представляет собой этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта [43]. ХД была принята в 1964 г., ее основополагающим принципом является уважение личности и ее права на самостоятельное решение об участии в КИ.

В ХД отмечается, что «долг врача — поддерживать и охранять здоровье, благополучие и права пациентов, в том числе тех, которые участвуют в медицинском исследовании».

Основная цель КИ, согласно ХД, состоит в том, «чтобы понять причины, механизмы развития и последствия заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и виды терапии). Даже лучшие из проверенных вмешательств должны постоянно посредством исследований подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, действенности, доступности и качества». При этом также отмечено, что «в то время как основная цель медицинских исследований — получение новых знаний, эта цель никогда не должна превалировать над правами и интересами отдельных субъектов исследования». Этот пункт очень важен в коммуникации с родителями/усыновителями и, возможно, поможет в правильной интерпретации целей проведения КИ. Результаты всех проведенных ранее КИ по данному ЛС, представленные в ИС, должны быть тщательно обсуждены с родителями/усыновителями детей, если возникают вопросы по данному пункту, чтобы обеспечить правильное понимание описанных данных.

Еще одним из регуляторных документов при проведении КИ является Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005) «Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)». Данный документ представляет собой международный этический и научный стандарт, предполагающий планирование и проведение КИ, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта этих КИ. Также данным стан-

дартом регламентируется документальное оформление и представление результатов этих исследований.

В этом своде правил в п. 2.2 можно найти следующую информацию: «До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск». Это подразумевает не только обеспечение безопасности и отслеживание этого критерия по отношению к субъектам КИ, но и оценку и отслеживание любых рисков и дискомфорта у участников исследований [44].

Чтобы повысить темпы набора детей в КИ, было проведено исследование, результаты которого опубликованы в 2013 г. Авторы данной публикации рекомендовали предоставлять индивидуализированную информацию о КИ по аспектам, которые родители/усыновители считали важными при принятии решения для своего ребенка, участвующего в испытании. То есть определить те важные вопросы, которые являются критическими для принятия решения, и обсудить их отдельно. В этой публикации при принятии решения о включении в исследование родители/усыновители учитывали пользу, безопасность детей, практические аспекты участия, вопросы КИ для общего блага, доступ к лекарствам и рандомизацию. В рамках этих приоритетных вопросов у родителей/усыновителей были определенные недопонимания, которые могли повлиять на их решение. Хотя у родителей/усыновителей было много вопросов, которые могли повлиять на их решение, они редко высказывали их во время обсуждений КИ с врачами [45]. Данные этого исследования вновь указывают на критичность предоставления информации о КИ, которая должна быть адаптированной к самым важным для родителей/усыновителей аспектам в отношении их ребенка.

Родителей также может беспокоить вопрос забора крови, объемов и последствий этой процедуры для здоровья. Особенно это значимо для фармакокинетических исследований. Данные вопросы могут беспокоить участников как в начале исследования, при принятии решения об участии, так и уже в ходе КИ. Согласно литературе и руководствам, рекомендуются следующие пределы объема крови для забора образцов на практике: потеря крови, связанная с исследованием, не должна превышать 3% от расчетного общего объема крови в течение 4 нед и не должна превышать 1% за один раз. Общий объем крови оценивается от 80 до 90 мл/кг массы тела; 3% составляют 2,4 мл крови на килограмм массы тела [46, 47].

В ходе КИ также могут возникнуть проблемы со стороны участников при приеме ЛС. Необходимо понимать, что для детей важный момент при приеме ЛС — это запах, вкус и текстура лекарственного препарата. Данные критерии также могут служить причиной раннего выхода участника из исследования [48].

Особняком стоит вопрос о проведении КИ с новорожденными в качестве субъектов исследований.

Неонатальные КИ являются этической необходимостью для эффективного использования существующих и новых методов лечения в период новорожденности. Клиницисты должны согласиться с тем, что текущая практика по терапии новорожденных преимущественно не основана на доказательствах, и сведения о ЛС, применяемых при лечении детей этой возрастной категории, — экстраполированные данные, полученные из КИ и практики использования их у взрослых. Поэтому необходимы и оправданны тщательные исследования в данной популяции пациентов. Также важно требование адекватно финансируемого и хорошо организованного последующего наблюдения, которое обеспечит правильную долгосрочную оценку состояния ребенка и влияния проведенного вмешательства на его последующие рост и развитие, учебу [49].

Сложности проведения КИ с участием новорожденных, помимо других факторов, обусловлены также особенностями по следующим параметрам: отличные от взрослых патомеханизмы неонатального сепсиса, судорог; уникальность некоторых заболеваний — резус-конфликт и межгрупповые иммунологические конфликты по системе АВ0; открытый артериальный проток; врожденная ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусная инфекция и др. Также у новорожденных сложно оценить безопасность введенных ЛС, ввиду того что данная категория пациентов не предъявляет никаких жалоб, а выявление таких классических побочные эффектов, как тошнота и рвота, головная боль, ориентировано именно на предъявление жалоб со стороны пациента. У детей периода новорожденности, требующих проведения интервенционных мер и лечения, чаще присутствуют несколько патологических состояний одновременно (внутрижелудочковое кровотечение, значимые изменения лабораторных показателей, судороги, симптомокомплексы, связанные с травматичными родами, другие патологии), что также может создавать сложности для проведения КИ, подбора критериев включения/исключения и оценки состояния пациента.

Проблемы, которые необходимо решить для данной возрастной категории пациентов, очень разнообразны, некоторые из них — коммуникация с родителями, решение об участии в КИ, сведение к минимуму боли и стресса, кровопотеря при повторном взятии проб, тонкости и возможность перорального приема ЛС без потери биодоступности.

Открытым вопросом будет оставаться заинтересованность спонсоров и производителей в проведении подобных КИ, так как имеют место следующие критерии: явно небольшая популяция пациентов по сравнению с другими возрастными категориями, наиболее уязвимый возраст, сложности с проведением учебных мероприятий, сложности фармакокинетических исследований и др.

Мировое сообщество врачей и регуляторные представители, объединив усилия, предпринимают попытки решения данных проблем проведения КИ с участием новорожденных. Например, FDA в 2019 г. подготовило проект руководства в помощь спонсорам для исследования новых лекарственных средств и биопрепаратов. Данный проект пока находится в стадии разработки и доступен онлайн в виде черновой версии, в которую можно вносить свои комментарии, но, тем не менее, все вышеописанные задачи в нем уже перечислены, и коллегиальная работа помогла бы получить результаты в их решении [50].

Нежелание и страх участвовать в педиатрических КИ присущ не только субъектам КИ и их представителям. Для врачей данный вопрос также имеет множество сложностей и ограничений.

Согласно проведенному в Соединенных Штатах исследованию, результаты которого были опубликованы в 2017 г., одним из критериев сложности ведения педиатрических КИ является отсутствие должным образом подготовленных педиатров-исследователей [51].

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования на основе опросника по желанию присое-

диниться к сообществу практических исследователей (practice-based research network; PBRN) в рамках группы по защите интересов педиатрической фармацевтики (Pediatric Pharmacy Advocacy Group; PPAG). Миссия PPAG заключается в содействии безопасному и эффективному использованию ЛС у детей посредством сотрудничества, защиты, проведения исследований и образования участников [52]. Из 177 респондентов — членов PPAG, проживающих в различных странах, заполнивших опросник, 145 (16%) были учтены в статистике, так как 31 участник из 177 на вопрос относительно желания присоединиться к сообществу практических исследователей (PBRN) не ответил. Всего 92 из 145 в ответ на указанный вопрос ответили «да» [53]. Данное исследование и возможность участия были предоставлены уже зарегистрированным членам PPAG, и хотя само исследование предполагало в дальнейшем создание образовательной платформы для врачей и участие в ретроспективных исследованиях, тем не менее, доля положительно ответивших респондентов составила всего лишь 63%. Если учесть, что участие в КИ предполагает большую ответственность перед родителями/усыновителями, а использование ЛС в рамках КИ ведет к дополнительной нагрузке на исследователей в виде подбора дозировки, проведения фармакокинетических исследований и строгого учета нежелательных явлений, то можно предположить, что врачей, желающих участвовать, в этой выборке окажется еще меньше.

Помимо нежелания и опасения участия в КИ со стороны врачей и родителей/усыновителей пациентов, также есть другая сторона проблемы с недостатком данных по ЛС в педиатрической группе.

Несмотря на необходимость и мотивацию для проведения КИ, примерно одно из каждых пяти успешно начатых педиатрических КИ терпит неудачу и преждевременно останавливается из-за несоответствующего дизайна исследования, неоптимального планирования процедур или недостаточного набора участников [54]. Таким образом, дети получают ненужные вмешательства в ходе исследования, которое в дальнейшем прекращается без статистически полной информации для получения выводов и результатов. Для того чтобы предупредить такого рода негативные результаты, необходимо на этапе подготовки исследований, особенно тех, что запускаются по инициативе исследователей, тщательнейшим образом оценить все вопросы: дизайн исследования, план набора участников, планирование процедур, длительность проведения каждого визита, особенно для фармакокинетических исследований, форму введения ЛС и пр. [48].

Последней точкой в ходе КИ является его завершение и длительное наблюдение с целью отслеживания отдаленных последствий в отношении жизни и здоровья субъектов КИ. Все КИ должны иметь четкий план отслеживания, обеспечения безопасности и мониторинга данных. Эта информация собирается согласно четкому регулярному плану в определенные промежутки времени для оценки целостности данных, отклонений/нарушений протокола [1, 55]. Зная эти параметры и жесткость контроля, врач-исследователь лучше понимает алгоритм действия и безопасность введения того же ЛС в рамках КИ, чем назначение его off-label.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты КИ — ключевой фактор эффективного и безопасного применения лекарственных средств. Данные КИ — основание для принятия решения о регистрации ЛС регуляторными органами. Именно тщательное планирование и проведение КИ служат гарантией высокой достоверности полученных результатов.

Разработка и проведение педиатрических КИ продолжает быть сложной задачей. В результате дети все еще остаются относительными терапевтическими сиротами. Вовлечение педиатров как врачей, имеющих первый контакт с детским населением, имеет решающее значение для успеха педиатрических КИ. Чтобы обеспечить эффективное функционирование данного звена многоступенчатой сложной системы, необходимо обеспечение информацией как по текущим КИ, так и по общим регуляторным вопросам проведения КИ в целом. Только так можно гарантировать высокий уровень осведомленности врачей для коммуникации с родителями/усыновителями и предоставление ими наиболее полной информации для решения вопроса об участии в исследовании со стороны субъектов исследований и их представителей.

Это поможет в конечном итоге сделать педиатрическую помощь научно обоснованной, эффективной и безопасной для детей разных возрастов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — основной автор, сбор информации, написание статьи.

Н.М.Я. Садеки — соавтор, сбор информации, написание статьи.

А.А. Баранов — соавтор, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — primary author, data collection, manuscript writing.

Nilab Sadeqi — coauthor, data collection, manuscript writing.

Alexander A. Baranov — coauthor, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова
https://orcid.org/0000-0002-2209-7531
Н.М.Я. Садеки
https://orcid.org/0000-0003-0801-2789
А.А. Баранов
http://orcid.org/0000-0003-3987-8112

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):357–369. doi: https://doi.org/10.1111/bcp.12305

2. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children versus Adults. In: *Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary*. Institute of Medicine (US) Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices; Yaffe S, ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225507. Accessed on November 25, 2021.

3. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(Suppl 10):S10–S25. doi: https://doi.org/10.1002/jcph.1284
4. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Pediatric Drug Development, and the Importance of Standardized Scaling of Clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):39–52. doi: https://doi.org/10.1007/s40262-018-0659-0
5. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839–847. doi: https://doi.org/10.1007/s00431-019-03556-9
6. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, et al. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Adv Ther*. 2018;35(7):1122–1132. doi: https://doi.org/10.1007/s12325-018-0732-y
7. Ballentine C. Sulfanilamide Disaster. *FDA Consumer magazine*. June 1981. Available online: https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf. Accessed on November 25, 2021.
8. Curran WJ. The thalidomide tragedy in Germany: the end of a historic medicolegal trial. *N Engl J Med*. 1971;284(9):481–482. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM197103042840906
9. Ackerman TF. The ethics of drug research in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(1):29–41. doi: https://doi.org/10.2165/00128072-200103010-00003
10. Institute of Medicines of the National Academies: Committee on Clinical Research Involving Children. *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
11. Burns LE, Hodgman JE, Cass AB. Fatal Circulatory Collapse in Premature Infants Receiving Chloramphenicol. *N Engl J Med*. 1959;261:1318–1321. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM195912242612604
12. Vanchieri C, Butler AS, Knutsen A. *Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary*. Washington, DC: The National Academies Press; 2008.
13. Shirkey HC. Therapeutic orphans — everybody's business. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1174. doi: https://doi.org/10.1345/aph.140023
14. Shirkey HC. Therapeutic orphans 1970. *J Infect Dis*. 1970;121(3):348–350. doi: https://doi.org/10.1093/infdis/121.3.348
15. Burckart GJ, Kim C. The Revolution in Pediatric Drug Development and Drug Use: Therapeutic Orphans No More. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):565–573. doi: https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.565
16. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*. 1999;104(Suppl 3):593–597.
17. European Medicinec Agency. *Human regulatory. Paediatric Regulation*. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation. Accessed on November 25, 2021.
18. *Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive No. 2001/20/EC, Directive No. 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004*. Available online: https://wipolex.wipo.int/ru/legislation/details/5940. Accessed on November 25, 2021.
19. Bren L. The Road to the Biotech Revolution — Highlights of 100 Years of Biologics Regulation. *FDA Consumer magazine*. Centennial Edition (Jan.-Feb. 2006). Available online: https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Road-to-the-Biotech-Revolution--Highlights-of-100-Years-of-Biologics-Regulation.pdf. Accessed on December 12, 2021.
20. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 6–14. [Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14. (In Russ.)]
21. Peltzman S. An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments. *The Journal of Political Economy*. 1973;81(5):1051. doi: https://doi.org/10.1086/260107
22. *Code of Federal Regulation*: A point in time eCFR system. Available online: https://www.ecfr.gov/current/title-45/subtitle-A/subchapter-A/part-46?toc=1. Accessed on December 12, 2021.
23. Labson MS. Pediatric Priorities: Legislative and Regulatory Initiatives to Expand Research on the Use of Medicines in Pediatric Patients. *J Health Care Law Policy*. 2002;6(1):34–72.
24. Frakking NJ, van der Lee JH, Klassen TP, Offringa M. *Survey of current guidance for child health clinical trials. The StaR Child Health Project: Standards for Research with Children*. Available online: https://www.who.int/childmedicines/publications/GUIDANCECHILDHEALTH.pdf?ua=1. Accessed on December 12, 2021.
25. *Food and Drug Regulations*, CRC c 870, C.08.004.1(4).
26. Watts G. WHO launches campaign to make drugs safer for children. *BMJ*. 2007;335(7632):1227. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.39423.581042.DB
27. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act*. July 2016 Status Report to Congress. Available online: https://www.fda.gov/media/99184/download. Assessed on December 20, 2021.
28. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–694. doi: https://doi.org/10.1111/jgs.15767
29. Meyers RS, Thackray J, Matson KL, et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):175–191. doi: https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175
30. Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):315–332. doi: https://doi.org/10.3322/caac.21665
31. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, et al. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–372. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2013-3225.
32. AMA. *Pediatric Decision Making*. Available online: https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/pediatric-decision-making. Assessed on December 14, 2021.
33. Neyro V, Elie V, Thiele N, Jacqz-Aigrain E. Clinical trials in neonates: How to optimise informed consent and decision making? A European Delphi survey of parent representatives and clinicians. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198097. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198097
34. Pace RA, Ciruzzi S, Ferreres AR. The Pediatric Patient as a Self-Individual and Decision-Maker. In: *Surgical Ethics*. Ferreres A, ed. Cham: Springer; 2019. pp. 231–238. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-05964-4_21
35. *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use Revision 1 18 September 2017*. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_consid_ct_with_minors.pdf. Accessed on December 13, 2021.
36. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. Available online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20140527&from=EN. Accessed on December 12, 2021.
37. Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // *Качественная клиническая практика*. — 2002. —№ 2. — С. 40–48. [Neznanov NG, Nikitin EN, Miroshenkov PV. Biomeditsinskie issledovaniya v pediatrii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2002;(2):40–48. (In Russ).]
38. *Семейный кодекс РФ (СК РФ)* от 29 декабря 1995 г. № 223-ФЗ. [*Family Code of the Russian Federation* dated December 29, 1995 N 223-FZ. (In Russ).]
39. Тополянская С.В. Этические аспекты проведения клинических исследований у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — № 3. — С. 6–11. [Topolyanskaya SV. Ethical aspects of

clinical investigations in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2010;(3):6–11. (In Russ).]
40. Gu S, Wang F, Patel Nitesh P, et al. A Model for Basic Emotions Using Observations of Behavior in Drosophila. *Fron Psychol*. 2019;10:781. doi: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00781
41. Izard CE. *The Psychology of Emotions, Springer Science & Business Media*. Springer US; 1991. 452 p.
42. Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomised controlled trial? *BMC Med Ethics*. 2009;10:1. doi: https://doi.org/10.1186/1472-6939-10-1
43. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053
44. ГОСТ Р 52379-2005 «*Национальный стандарт Российской Федерации Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)*». Дата введения 01.04.2006. [All Union State Standard P 52379-2005 *"Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika. Good Clinical Practice (GCP)"*. Date of validity April 01, 2006. (In Russ).] Доступно по: https://docs.cntd.ru/document/1200041147. Ссылка активна на 25.11.2021.
45. Woolfall K, Shilling V, Hickey H, et al, Parents' agendas in paediatric clinical trial recruitment are different from researchers' and often remain unvoiced: a qualitative study. *PLoS One*. 2013;8(7):e67352. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067352
46. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. *Eur J Health Law*. 2008l;15(2):223–250. doi: https://doi.org/10.1163/157180908x333228
47. de Wildt SN, Ito S, Koren G. Challenges for drug studies in children: CYP3A phenotyping as example. *Drug Discov Today*. 2009;14(1–2):6–15. doi: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.007
48. Shakhnovich V, Hornik CP, Kearns GL, et al. How to Conduct Clinical Trials in Children: A Tutorial. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):218–230. doi: https://doi.org/10.1111/cts.12615
49. Turner MA. Clinical trials of medicines in neonates: the influence of ethical and practical issues on design and conduct. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):370–378. doi: https://doi.org/10.1111/bcp.12467
50. *General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies 2 for Drugs and Biological Products Guidance for Industry, draft version*. Available online: https://www.fda.gov/media/129532/download. Assessed on December 14, 2021.
51. Greenberg RG, Corneli A, Bradley J, et al. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;9:7–12. doi: https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.11.006
52. PPA. *The mission of the Pediatric Pharmacy Association*. Available online: https://www.ppag.org/?pg=Mission. Accessed on November 25, 2021.
53. Stultz JS, Knoderer CA, Manasco KB, et al. Identification of Factors Associated With the Desire to Participate in a Pediatric Pharmacy Practice-Based Research Network. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):479–485. doi: https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.479
54. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160223. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2016-0223
55. Glasser SP, Howard G. Clinical trial design issues: at least 10 things you should look for in clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1106–1115. doi: https://doi.org/10.1177/0091270006290336

Статья поступила: 21.11.2021, **принята к печати:** 10.02.2022
The article was submitted 21.11.2021, a**ccepted for publication** 10.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Садеки Нилаб Мохаммад Ясин [***Nilab Sadeqi***, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address**: 10/1 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 400-47-33; **e-mail**: nili42@msn.com

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [***Leyla S. Namazova-Baranova***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 1312-2147

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [***Alexander A. Baranov***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: baranov@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN**: 3570-1806