

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ

А. С. Колбин^{1,2} ✉, Л. И. Емельянова¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Исторически сложилось так, что вместо проведения хорошо спланированных исследований в детской популяции, в монографиях к лекарствам пишут, что безопасность и эффективность у детей не оценивали. Среди основных препятствий к изучению лекарств у детей вопросы этики занимают особое место, так как они возникают почти на всех этапах — от клинических исследований до экстраполяции. В статье авторы представляют историю клинических исследований в педиатрии и неонатологии, эволюцию взгляда на вовлечение детей в испытания лекарственных средств, конкретные этические проблемы участия детей в клинических исследованиях, а также законодательные инициативы и другие предпринятые согласованные меры и к чему они привели. Отдельно обсуждаются этические вопросы микродозирования в педиатрии, подходы, применяющиеся для определения первой педиатрической дозы, проблемы приемлемости и пути их решения, основные принципы разработки лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Подробно рассматривается проведение испытаний в наиболее уязвимых педиатрических группах — новорожденных и недоношенных. Представлены вероятные причины неудач в ходе проведения клинических исследований у детей с приведением конкретных примеров.

Ключевые слова: дети, этика, клинические исследования, лекарственные средства**Вклад авторов:** Л. И. Емельянова — обзор литературы, написание статьи; А. С. Колбин — редактирование статьи.✉ **Для корреспонденции:** Алексей Сергеевич Колбин
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; alex.kolbin@mail.ru**Статья поступила:** 29.05.2023 **Статья принята к печати:** 21.06.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.016

ETHICAL ISSUES IN PEDIATRIC CLINICAL TRIALS

Kolbin AS^{1,2} ✉, Emelianova LI¹¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Historically, instead of conducting well-designed research studies in the pediatric population, drug monographs indicate that safety and efficacy in children have not been evaluated. Among the main challenges in clinical trials for children, ethical issues occupy a special place, as they arise at almost all stages — from clinical trials to extrapolation. In the article, the authors present the history of clinical research in pediatrics and neonatology, how the view of involving children in clinical trials has changed, the specific ethical problems of children's participation in clinical trials, legislative initiatives and other agreed measures taken and what they have led to. The ethical issues of microdosing in pediatrics, methods for the first-in-pediatric dose selection, issues of acceptability and drug development for the treatment of rare diseases are discussed separately. Conducting trials in the most vulnerable pediatric groups — newborns and premature newborns — is presented in detail. The potential reasons for trial failures in children are presented with specific examples.

Keywords: children, ethics, clinical trials, drugs**Author contribution:** Emelianova LI — literature review, writing an article; Kolbin AS — article editing.✉ **Correspondence should be addressed:** Alexey S. Kolbin
ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia; alex.kolbin@mail.ru**Received:** 29.05.2023 **Accepted:** 21.06.2023 **Published online:** 30.06.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.016

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исторически сложилось так, что многие лекарства, широко применяемые в детской практике, должным образом не изучены в педиатрической популяции. Данные лекарственные средства (ЛС) часто не содержат полной информации о безопасности, эффективности и дозировках у детей, а, следовательно, последствия их назначения не известны в полной мере. Как правило, педиатры хорошо осведомлены об отсутствии информации о применении у детей в инструкциях ко многим ЛС. Этические, юридические, экономические и другие соображения в данном случае могут привести к отказу от потенциально важного медикаментозного лечения у детей этими ЛС. Другой вариант, доступный для врача, состоит в том, чтобы прибегнуть к применению данных лекарств, что будет являться использованием ЛС из категории unlicensed (не зарегистрированные в педиатрии) или off-label (не по

прямому назначению) [1]. Как сказано выше, одной из причин ограниченного изучения ЛС являются этические аспекты.

Необходимо отметить, что вопросы этики возникают почти на всех этапах изучения лекарств у детей — от клинических исследований (КИ), в том числе поисковых (исследования микродозы, испытания одной дозы в субтерапевтических дозах или в предполагаемом терапевтическом диапазоне, исследования множества доз) до экстраполяции.

История клинических исследований лекарственных средств у детей

В начале 1960-х гг. в мире произошли существенные изменения в регулировании ЛС, причиной которых стала талидомидовая трагедия [2, 3]. Следствием стало принятие поправок Кефаувера-Харриса (Kefauver-Harris amendments)

к Закону о пищевых продуктах и лекарствах в США в 1962 г., а также создание национальных систем спонтанных сообщений о неблагоприятных явлениях. Положительный эффект введения данной системы отчетности состоит в дополнительном контроле безопасности ЛС. Однако изменения, призванные обеспечить более безопасную лекарственную терапию для детей, имели и противоположный эффект [4]. Так, поправки Кефаувера–Харриса гласили, что для получения одобрения для выхода на фармацевтический рынок ЛС должно не только быть безопасным, но и иметь существенные преимущества перед другими лекарствами, доказательства чего должны быть предоставлены на рассмотрение в Управление по санитарному надзору за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA). Это непреднамеренное следствие закона, принятого из лучших побуждений, наиболее хорошо описал один из родоначальников детской фармакологии Н. Shirkey в 1968 г. Он использовал термин «терапевтические сироты» для описания сложившейся ситуации, когда большинство лекарств, имеющихся на рынке, не имеют маркировки для использования у детей, несмотря на тот факт, что данные лекарства широко используют у детей, в том числе в качестве терапии первой линии [5].

В целом, до 1997 г. проводили очень мало исследований по разработке лекарств в педиатрии. Таким образом, в течение десятилетий не было информации о правильном дозировании, а также данных о безопасности или эффективности, которыми можно было бы руководствоваться при назначении большинства терапевтических средств для детей. Серьезные последствия назначения ЛС не по прямому назначению у детей, а также постепенное принятие обществом детей в качестве участников клинических исследований проложили путь для законодательных инициатив в Соединенных Штатах и Европе [6]. Так, в Соединенных Штатах был принят Акт модернизации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration Modernisation Act), согласно которому производитель или держатель регистрационного удостоверения может получить дополнительные шесть месяцев эксклюзивной продажи своего продукта, если он получает официальный запрос от FDA на проведение исследований по применению у детей [7]. С клинической и научной точки зрения преимущества этого акта включают в себя обеспечение системного механизма для проведения педиатрических исследований новых лекарств, установление эффективности, безопасности и фармакокинетических основ для применения и дозирования у детей (от недоношенных детей до подростков), а также стимул к поиску лучших путей для проведения таких исследований.

Помимо этого, для преодоления недостатка на рынке лекарств, одобренных к применению у детей, за последние 20 лет были предприняты согласованные усилия, включая развитие национальных и международных исследовательских сетей для проведения исследований по применению у детей, а также изменения в процессе одобрения лекарств регулирующими органами. Предпринятые меры не только помогли расширить знания об уже утвержденных лекарствах, но также обязали компании-производителей включать детей в клинические исследования лекарств, которые могут в будущем применяться в педиатрии. Примерами могут служить Закон о наилучших лекарственных средствах для детей (the Best

Pharmaceuticals for Children Act, BPCA), принятый в 2002 г., и принятый вслед за ним Закон о равноправии в сфере педиатрических исследований (the Pediatric Research Equity Act, PREA) в 2003 г. Как BPCA, так и PREA были обновлены в 2007 г. в соответствии с Законом о внесении изменений FDA (FDA Amendments Act), а в 2012 г. стали неотъемлемой частью Акта о безопасности и инновациях FDA (FDA Safety and Innovation Act). Европейский эквивалент данного акта — Положение о лекарственных средствах для использования в педиатрии (Regulation on Medicines for Paediatric Use). Регулирующие органы по обе стороны Атлантики имеют возможность требовать от компаний, подающих заявки на новые лекарства, предоставлять подробный план исследования (Pediatric Study Plan в США, Paediatric Investigation Plan в Европе) для лекарств, которые могут быть использованы у детей [8]. Впоследствии более 1200 педиатрических испытаний были представлены в FDA, причем большинство из этих исследований были представлены с 2007 г. Закон о лечении XXI в. (The 21st Century Cures Act), принятый в США в декабре 2016 г., призван помочь ускорить разработку новых медицинских продуктов и содержит ряд положений, расширяющих способность модернизировать планы клинических испытаний и оценку клинических результатов, что облегчает процесс утверждения лекарств [7]. Последний Закон о реавторизации FDA 2017 г. расширяет программы Закона о наилучших лекарственных средствах для детей по проведению исследований незапатентованных лекарств для педиатрических показаний до 2022 г. [9]. С одной стороны, данные изменения создают проблемы для производителей лекарственных средств, так как исторически в большинстве случаев включение детей в клинические исследования не являлось частью планирования разработки лекарств и было трудно осуществимым по ряду причин, среди которых этические вопросы, а также вопросы, связанные с приемлемостью, редкостью, стандартизацией, конечными точками, безопасностью, дозировкой и осуществимостью. С другой стороны, за последние десятилетия в процесс разработки лекарственных средств были введены инновационные разработки, такие, как новый дизайн клинических испытаний, фармакология *in silico* (фармакометрическое моделирование) и метод микродозирования. Принятие этих законов значительно ускорило интенсивное развитие в сфере разработки неонатальных и педиатрических ЛС. После 1997 г. количество проведенных клинических исследований у детей выросло в более чем 5 раз; на конец 2022 г. было проведено порядка 29 000 клинических исследований в педиатрии и неонатологии [10, 11]. В период с февраля 1998 по май 2023 г. FDA одобрило 1049 изменений в маркировке лекарств, назначаемых детям, что означает добавление новой информации о безопасности, эффективности или дозировке для уже применяющихся ЛС, а также одобрение новых ЛС для использования у детей [12]. В то же время, на 2021 год сохранялся пробел в рекомендациях по дозированию для детей на фоне 9-летнего лага в педиатрических инструкциях после утверждения взрослых инструкций [13].

Микродозирование в педиатрии — поисковые клинические исследования

Разработанное Международным советом по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека

(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH, M3), руководство определяет микродозирование как испытание, впервые проводимое на человеке (first-in-human), воздействие лекарственного средства, в котором меньше, чем в исследованиях фазы I (то есть меньше, чем максимальная переносимая доза), не имеет цели оказания терапевтического эффекта и не предназначено для оценки переносимости [14]. Был также предложен термин «поисковые клинические исследования». Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и FDA определяют микродозу как 1/100 от минимальной прогнозируемой терапевтической дозы, полученной экстраполяцией с доклинической фазы исследований на животных, или как 1/100 от дозы, не оказывающей явного нежелательного действия у животных, или как дозу, не превышающую 100 мкг исследуемого лекарственного средства (или 30 нмоль для биологических), в зависимости от того, какая доза является наименьшей. При воздействии таких низких доз не ожидается каких-либо терапевтических, токсических или радиотоксичных (при маркировке радиоизотопами) эффектов. Несмотря на то, что микродозы не оказывают серьезного влияния и не вызывают каких-либо последствий в организме, с помощью целевых подходов и чувствительных аналитических методов могут быть обнаружены различные фармакологические эффекты, оказываемые микродозами. Данный вид исследований, помимо поисковых клинических исследований, некоторые авторы называют также фазой 0 [15]. Основные барьеры на пути применения исследований по микродозированию («поисковых исследований» или подходов фазы 0) в уязвимых группах населения, в частности у детей, носят этический характер и связаны с безопасностью. Тремя основными проблемами безопасности являются воздействие лекарственного средства, бремя процедур и облучение. Воздействие лекарственного средства в исследованиях микродозирования считают субтерапевтическим и, следовательно, оно идентифицируется как не более чем минимальный риск, что представляет собой значительное преимущество перед исследованиями с терапевтическими дозами в уязвимых группах населения. Бремя процедур в педиатрической популяции в основном связано с количеством образцов крови. Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ограничить объемы забора крови — не более 3% от общего объема крови в течение месяца и не более 1% от общего объема крови в течение 24-часового периода. В качестве примера можно рассмотреть проблему бремени процедур у новорожденного весом 3 кг. 1% от общего объема крови у него будет равняться 2,4 мл (1/100 от 240 мл). Такое количество крови может быть забрано у данного пациента в течение 24-часового периода. Это количество может легко удовлетворить требованиям к отбору проб для метода жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС): 100 мкл на образец. Ускорительная масс-спектрометрия (УМС), характеризующаяся более высокой чувствительностью, дополнительно снижает требования к отбору проб: всего 2 мкл на образец, в зависимости от концентрации лекарства. Что касается радиационного облучения, при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оно низкое, а при УМС — крайне низкое и соответствует нормальному фоновому облучению [15]. В исследовании M. Turner и соавт. (2015) были произведены расчеты доз облучения при

применении методов микродозирования у детей. Расчеты радиоактивной дозы выполняли с применением наихудшего сценария периода полураспада, составляющего 40 дней, радиоактивное облучение при котором варьировалось в диапазоне от 0,33 до 0,8 мкЗв. Это намного ниже, чем годовая фоновая экспозиция (2,5 мЗв / год в Нидерландах), авиаперелет в пределах европейской зоны (1–15 мкЗв), компьютерная томография (КТ) головы (1200 мкЗв) или рентгенография грудной клетки (12 мкЗв). Таким образом, дозы облучения, которые можно вводить во время исследований с использованием УМС, не превышают минимального риска [16].

Исследование микродозирования у детей рассмотрено в документе «Дополнительные гарантии для детей в клинических исследованиях», приведенном в правилах FDA [17]. В данном документе обсуждается принцип научной необходимости, а также оценки рисков. Этический принцип «научной необходимости» правил FDA гласит, что испытания на детях требуются только в том случае, если информация, которая может быть получена в ходе исследования, относится к важной потребности общественного здравоохранения в педиатрии и не может быть получена у взрослых. Требованием данного этического принципа представляется минимизация рисков для субъектов путем исключения ненужных процедур. Основной целью педиатрических клинических испытаний, регулируемых FDA, является установление дозировки, безопасности, эффективности исследуемых лекарств в степени, достаточной для лицензирования их как для детей, так и для взрослых. Дополнительные средства защиты для детей, зачисленных в исследование, делятся на две основные категории: 1) при отсутствии какой-либо перспективы получения прямой выгоды для зачисленного ребенка, исследуемый продукт или процедура должны представлять собой не более чем незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском (т. е. «более низкий») путь риска в соответствии с 21 CFR 50.51 / 21 CFR 50.53, или 2) исследуемый продукт или процедура должны представлять перспективу прямой выгоды, достаточной для обоснования более высоких рисков (т. е. «более высокий») путь риска в соответствии с 21 CFR 50.52). В последнем случае прямая выгода должна быть получена отдельным участником исследования и проистекает из конкретного вмешательства или процедуры исследования. Поскольку в исследованиях по микродозированию вводимая доза исследуемого продукта недостаточна для терапевтического эффекта, такие исследования не дают возможности получить непосредственную пользу для ребенка. Таким образом, исследования микродозирования должны оцениваться по пути низкого риска.

В соответствии с нормативными актами США, существуют две категории исследований в рамках пути с более низким риском: либо минимальный риск, либо незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском [4]. Минимальный риск определяется как «вероятность и величина вреда или дискомфорта, ожидаемые в исследовании, сами по себе не больше, чем те, которые обычно встречаются в повседневной жизни или во время выполнения обычных физических или психологических обследований или тестов» [4]. Незначительное увеличение по сравнению с минимальным риском может быть разрешено при соблюдении дополнительных критериев. Вмешательство или процедура, одобренная в этой категории, должны «дать обобщенные знания о расстройстве или состоянии

субъекта, которые имеют жизненно важное значение для понимания или улучшения расстройства, или состояния субъекта». При оценке того, является ли вмешательство или процедура не более чем незначительным увеличением по сравнению с минимальным риском, должно быть достаточно данных (например, что любая связанная с исследованиями боль, дискомфорт или стресс не будут серьезными). «Расстройство или состояние» определяется Институтом медицины (The Institute of Medicine (IOM) как набор «специфических физических, психологических, психомоторных или социальных характеристик», которые, согласно научным данным или клиническим знаниям, ставят под угрозу здоровье ребенка или «повышают риск развития проблем со здоровьем в будущем» (IOM). Таким образом, ребенок может быть здоровым, но «подверженным риску» развития расстройства или состояния, которое признано объектом исследования.

Тему этичности введения субтерапевтических доз детям в целях исследований новых лекарственных средств обсуждали Подкомитетом детской этики (Pediatric Ethics Subcommittee, PES) Педиатрического консультативного комитета, созданного 11 мая 2011 г. Был рассмотрен ряд факторов, которые влияют на оценку риска, включая качество доступных данных, полученных в исследованиях на животных, насколько хорошо лекарственный препарат был охарактеризован у взрослых, возраст ребенка относительно возраста населения, в котором этот лекарственный препарат был изучен, и необходимость данных, полученных в исследованиях у взрослых о дозозависимой и дозозависимой токсичности [18]. Было принято решение, что в случае, если предварительная благоприятная информация была получена после исследований на животных и исследований во взрослой популяции о дозозависимой и дозозависимой токсичности, исследования субтерапевтического дозирования могут проводиться в педиатрической популяции. Таким образом, чтобы соответствовать критериям одобрения, педиатрические исследования микродозирования должны иметь научную и социальную значимость. Кроме того, поскольку микродоза недостаточна для оказания терапевтического эффекта, исследования микродозирования в педиатрии нельзя рассматривать в соответствии с 21 CFR 50,52, то есть с перспективой получения прямой выгоды объектом исследования. Однако микродоза лекарственного средства соответствует критериям незначительного превышения минимального риска и может быть изучена у детей, у которых есть расстройство или состояние (заболевание или риск его развития), которое обозначено объектом исследования.

FDA поддерживает использование исследований микродозирования в педиатрии, однако вопрос о том, может ли проведение исследований микродозирования быть одобрено у здоровых детей, пока остается не решенным [19]. На сегодняшний день в США и Европе было проведено несколько исследований микродоз в педиатрии. Дозы варьировались от 3 до 30 нг/кг, и выборка составляла 20 мкл на образец. Уровни введенной радиоактивности были крайне низкими. В исследованиях, проведенных с такими лекарствами, как урсодиол, мидазолам и ацетаминофен, была продемонстрирована линейность между диапазоном микродозы и терапевтической дозы. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения дальнейших исследований других лекарственных средств и вовлечения других уязвимых групп населения в исследования. Особый

интерес представляет изучение онтогенеза у детей, а именно метаболизма, транспорта и выведения лекарств в процессе изменения функциональной активности органов, с помощью метода микродозирования. Так, в исследовании M. G. Mooij и соавт. (2017) при использовании микродозирования парацетамола (ацетаминофена) было показано значительное снижение относительной степени сульфатирования парацетамола и подтверждено усиление процессов глюкуронидации в первые 6 лет жизни после однократного перорального введения ацетимонифена. Таким образом, влияние возраста на перорально введенный метаболизм ацетаминофена было изучено при минимальном риске у детей [20].

Первая педиатрическая доза

Определить первую педиатрическую дозу при разработке лекарственных средств достаточно сложно, потому что нужно принимать во внимание как эффективность, так и безопасность. Нецелесообразно назначать ребенку неэффективную дозу (за исключением исследований по микродозированию). В клинических исследованиях для оптимизации рекомендаций по дозированию используют такие подходы, как аллометрическое масштабирование (в случаях, когда данный подход применим), а также моделирование фармакокинетики, включая физиологически обоснованные модели фармакокинетики и моделирование фармакокинетики / фармакодинамики [21]. Идеально для каждого лекарства, применяемого в педиатрии, должны быть созданы фармакокинетические и фармакодинамические профили, которые будут отражены в руководствах по дозировкам и инструкциях к лекарственным препаратам. На сегодняшний день, к сожалению, для большинства педиатрических лекарств не существует доказательной базы по фармакокинетики и фармакодинамике, что приводит к отсутствию эмпирических данных для выбора дозы у людей младше 18 лет и значительной вариабельности в количестве и качестве информации, содержащей рекомендации по дозировке. Многие рекомендации по дозировке основаны на экстраполяции данных от взрослых и животных в сочетании с применением различных принципов масштабирования. Ввиду сложившейся ситуации, на сегодняшний день принципы аллометрического масштабирования считают «лучшими» из доступных способов для подбора наиболее точного режима дозирования у детей старше двух лет, и поэтому они должны присутствовать в руководствах по дозированию. При этом, по данным исследования, проведенного K. M. Chitty и соавт. (2018), при анализе формуляра для детей «Справочник австралийской медицины» (Australian Medicine's Handbook Children's Dosing Companion) и Британского национального формуляра для детей (British National Formulary for Children) было выявлено, что дозирование в соответствии с методами аллометрического масштабирования осуществлено только для 2% и 3,4% лекарств соответственно [22]. Доминирующим в рекомендациях (около 2/3 от всех проанализированных лекарственных средств) остается подход, основанный на дозировке в соответствии с массой тела (мг/кг). В некоторых случаях использование данного подхода приводит к более чем двукратным отклонениям от доз, рассчитанных с помощью аллометрического масштабирования. Это может быть особенно важно для лекарств с узким терапевтическим диапазоном, где обязательна точная оценка дозы. Примером лекарственных

препаратов с очень узким терапевтическим диапазоном может быть дигоксин. При расчете дозы дигоксина методом аллометрического масштабирования вариабельность между минимальной и максимальной дозами присутствует в значительно меньшей степени, чем при расчете дозы по массе тела. Таким образом, при подборе более точной дозы дигоксина, риск лекарственной токсичности может быть минимизирован [22].

Этические проблемы участия детей в клинических исследованиях

Участие детей в научных исследованиях всегда являлось предметом горячих обсуждений и, следовательно, постоянно меняющейся областью. После установления важности исследовательской этики и информированного согласия дебаты об этических проблемах, связанных с участием детей в исследованиях, продолжаются в Соединенных Штатах, Европе, Канаде и других странах. Исторически сложившееся и долгое время преобладавшее мнение гласило, что дети не должны участвовать в исследованиях лекарственных средств в первую очередь по этическим соображениям. В последние десятилетия взгляд на проблему изменился и в настоящее время преобладает мнение, что дети заслуживают участия в клинических исследованиях высокого качества и этических норм, а также получения доступа к лекарственным средствам, разрешенным соответствующим образом. Все чаще выдвигают аргумент в пользу того, что исследования лекарств у детей имеют важное значение для получения доказательств безопасности и эффективности лекарственной терапии, а также для содействия разработке лекарств от распространенных и важных педиатрических заболеваний. Таким образом, в настоящее время сформировались этические концепции, которые позволяют и даже поощряют участие детей в исследованиях. Все чаще обсуждаются идеи о том, что участие в исследованиях не будет представлять для ребенка более чем минимальный риск. И хотя маловероятно, что, за исключением детей с онкологическими заболеваниями, дети будут участвовать в исследованиях фазы I, они, безусловно, будут иметь этическое право участвовать в исследованиях фазы II и фазы III.

Еще один этический конфликт, существующий в педиатрии, заключается в том, что лицо, дающее согласие — родитель или опекун, — не относится к лицам, получающим терапию. В последнее время чаще звучат призывы к тому, чтобы для этического одобрения требовалось не только согласие родителей, но и согласие детей, особенно подростков. В то же время вопрос о том, как наилучшим образом обеспечить информированное согласие на участие в исследовании подростков, остается нерешенным, в связи с противоречиями относительно того, что составляет согласие и в каком возрасте согласие может и должно быть получено. Во многих юрисдикциях несовершеннолетние могут давать информированное согласие на различные медицинские процедуры, в том числе связанные со значительным риском, но зачастую сами не могут дать согласие на участие даже в исследованиях очень низкого риска. Этот аспект остается областью активных дебатов и дискуссий [23]. Проект руководства для институциональных наблюдательных советов, клинических исследователей и спонсоров (Informed Consent Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors), а также

проект руководства «Этические аспекты клинических исследований медицинских изделий с участием детей» (Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children) содержат следующие рекомендации: при принятии решения о том, способны ли дети дать согласие, должен учитываться возраст, зрелость и психологическое состояние (умственные способности и стадия развития) детей, которые будут участвовать в клиническом исследовании. Дети в возрасте 7 лет и старше часто считаются способными дать согласие. Ребенку не нужно полностью понимать клиническое исследование, чтобы дать согласие, при условии, что ребенок способен понять вмешательство и связанные с ним процедуры (например, взятие образца крови для анализа).

Также, согласно данным руководствам, согласие детей не является необходимым условием для проведения клинического исследования, если: 1) возможности детей настолько ограничены, что не представляется возможным их проконсультировать, или 2) вмешательство или процедура, связанные с клиническим исследованием, могут принести непосредственную пользу, которая важна для здоровья или благополучия детей и доступна только в контексте клинического исследования. Требования к согласию родителей в этих обстоятельствах сохраняются.

При этом, даже если установлено, что дети способны дать согласие, оно может не являться необходимым, если будут соблюдены все следующие критерии: 1) клиническое исследование сопряжено с минимальным риском для испытуемых; 2) отказ не повлияет неблагоприятно на права и благополучие субъектов; 3) клиническое исследование практически невозможно было бы провести без отказа; 4) когда это уместно, испытуемым будет предоставлена дополнительная соответствующая информация после участия [24, 25].

Проблема приемлемости

Вопрос приемлемости касается семьи ребенка, а также врачей, медицинских организаций, научных центров и исследователей. Исторически считалось, что родители неохотно регистрируют своих детей в клинических испытаниях. По результатам проведенных исследований было высказано предположение, что это может быть в большей степени кажущаяся, а не реальная ситуация. Англо-канадское исследование, а затем исследование, проведенное во Франции, продемонстрировали, что педиатры, не проходившие тренинг по этике, очень неохотно включали детей в клинические испытания [4]. Также все более очевидным становится то, что дети заинтересованы в том, чтобы участвовать в исследованиях по альтруистическим причинам ради благополучия других детей. Степень комфортности исследования у детей может значительно различаться в разных учреждениях. Возможным решением в данном случае может быть создание региональных и национальных сетей по педиатрическим исследованиям, служащих источником предоставления стандартов и ресурсов для совершенствования разработки и проведения клинических исследований у детей. Примерами подобных сетей могут послужить Сеть исследований педиатрической фармакологии Национального института здравоохранения (National Institutes of Health Pediatric Pharmacology Research Network), объединяющая исследовательские подразделения на всей территории Соединенных Штатов. Необходимо также указать Сеть исследований лекарственных средств для детей в Великобритании (Medicines for Children

Research Network), созданную Национальной службой здравоохранения, объединившую опыт в области педиатрических исследований по всей Великобритании. Сеть, созданная в Великобритании, была объединена с Педиатрической специализированной группой (Paediatric Specialty Group) с целью создания сообщества клинической практики, генерирующего национальный опыт по исследованиям с участием детей. Все это создает возможность для обмена опытом и практикой [23].

Пример сотрудничества на международном уровне — «Педиатрический кластер» (Pediatric Cluster), организованный в августе 2007 г. EMA и FDA. Кластер представляет собой обмен информацией о разработках ЛС для детей в форме ежемесячных телеконференций между регулирующими органами разных стран. Целью этих телеконференций является обеспечение того, чтобы педиатрические исследования проводились строго научным и этичным образом, и чтобы педиатрические пациенты не подвергались ненужным (например, дублирующим) исследованиям.

Агентство фармацевтики и медицинских изделий Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) присоединилось к этим телеконференциям в ноябре 2009 г., а Министерство здравоохранения Канады — в сентябре 2010 г. в качестве наблюдателей. В настоящий момент они являются активными участниками этих ежемесячных обменов информацией. Администрация терапевтических товаров Австралии (Australia's Therapeutic Goods Administration) присоединилась к телеконференциям в январе 2014 г. и в настоящее время также является активным участником.

Ежемесячные обсуждения включают в себя такие вопросы, как этика и безопасность педиатрических исследований, обсуждения протоколов, планы педиатрических исследований, выбор конечных точек эффективности, статус текущих педиатрических исследований, результаты педиатрических исследований, планы долгосрочного мониторинга безопасности и многие другие. Данный вид сотрудничества обеспечивает надежную этическую и научную основу для проведения исследований у детей.

Клинические исследования в неонатологии

Обзор 1081 зарегистрированного исследования у детей показал, что 74% испытаний были проведены у детей в возрасте старше двух лет, в то время как изменения в распределении лекарств и реакции на лекарства, как правило, преобладают у детей в возрасте до двух лет [26]. С целью защиты детей от непредвиденных неблагоприятных последствий в большинстве педиатрических программ исследователи и регулирующие органы выбирают последовательные разработки, начиная испытания с детей старшего возраста и заканчивая детьми младшего возраста. Но после более чем десятилетнего опыта защитный эффект от применения тактики последовательной разработки не был доказан, в то время как доказательства вреда от длительного использования лекарств off-label в наиболее хрупкой популяции, то есть у детей младшего возраста, неоспоримы [27]. Проведение клинических испытаний у новорожденных является сложной задачей по нескольким причинам. Существуют пробелы в знаниях в области клинической фармакологии новорожденных. Небольшое количество пациентов в неонатальных исследованиях может затруднить интерпретацию

результатов фармакокинетики, фармакодинамики или исследований диапазона доз. Это осложняется еще больше тем фактом, что первый месяц жизни характеризуется ростом, быстро меняющейся физиологией и созреванием связанных с лекарством рецепторов, метаболизирующих ферментов и транспортеров. Данные факторы способствуют значительной меж- и внутрииндивидуальной вариативности фармакокинетики и фармакодинамики, часто наблюдаемых у новорожденных [28]. Еще более сложную задачу представляет проведение испытаний у недоношенных новорожденных, что связано с уникальной патофизиологией и реакцией на терапию в этой популяции. Несмотря на то, что около 200 000 недоношенных новорожденных ежегодно поступают в отделения интенсивной терапии, было изучено и одобрено очень мало лекарственных средств для терапии этой группы пациентов. Исследования по разработке лекарств у новорожденных могут быть дорогостоящими, рискованными и иметь этические или практические ограничения. В 65% случаев в отделениях интенсивной терапии используются нелегализованные и off-label ЛС. Как правило, только один из 10 наиболее часто используемых лекарственных препаратов в отделениях интенсивной терапии маркирован для использования у недоношенных детей. Все это ведет к тому, что в этой уязвимой группе населения широко распространены нерегулярные назначения, недостаточное дозирование, передозировка и уникальные или более частые, или более тяжелые нежелательные реакции на лекарства [26]. Согласно руководству по клиническим исследованиям лекарственных средств в педиатрии, принятому Международной конференцией по гармонизации технических требований по регистрации фармацевтических продуктов для применения у человека, изучение лекарственных средств у недоношенных новорожденных требует тщательной разработки протоколов с участием экспертов-неонатологов и фармакологов [24]. Лишь в редких случаях можно экстраполировать эффективность исследований у взрослых или даже у детей старшего возраста на недоношенных новорожденных. Категория недоношенных новорожденных не является однородной группой пациентов. Масса тела и гестационный возраст могут значительно различаться между недоношенными новорожденными, что отражается на патофизиологии и реакции на лекарственную терапию [29]. Например, новорожденный, родившийся на сроке гестации 24 недели и достигший 4-недельного постнатального возраста, физиологически отличается от новорожденного на сроке гестации 28 недель первых суток жизни [30].

Таким образом, важные особенности, которые следует учитывать для этих пациентов, при проведении клинических исследований, включают: гестационный возраст при рождении и возраст после рождения (скорректированный возраст); незрелость механизмов почечного и печеночного клиренса; проблемы связывания и вытеснения белка (особенно билирубина); проникновение лекарственных средств в центральную нервную систему (ЦНС) в связи с незрелостью гемато-энцефалического барьера; уникальные заболевания новорожденных (например, респираторный дистресс-синдром новорожденного, открытый артериальный проток, первичная легочная гипертензия); уникальную восприимчивость недоношенных новорожденных (например, некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, ретинопатия недоношенных); быстро меняющееся созревание всех физиологических и фармакологических процессов,

приводящих к различным режимам дозирования при длительном назначении лекарств; и повышенное трансдермальное всасывание лекарственных средств и других химических веществ. Вопросы дизайна исследований, которые следует учитывать, включают: стратификацию по весу и возрасту (гестационный и постнатальный); небольшие объемы крови (у младенца весом 500 г — 40 мл крови); небольшое количество пациентов; и трудности в оценке результатов [29].

Из 1043 изменений в маркировке лекарств, одобренных FDA для использования в педиатрии с 1999 по 2022 г., только 79 были одобрены для новорожденных. Стоит отметить, что изменения в информации к лекарствам могут вноситься, даже если исследования на новорожденных не проводились. Например, может быть внесена информация о безопасности, основанная на неклинических данных (например, данных, полученных в исследованиях на животных). Так, из 79 лекарств, содержащих информацию по использованию у новорожденных, только для 57 из них проводились исследования в этой возрастной группе [31].

В «Закон о безопасности и инновациях» FDA SIA, принятый в 2012 г., была введена специальная поправка, предписывающая и стимулирующая проведение соответствующих исследований у новорожденных. В 2015 г. J. Wang и соавт. изучили базы данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и выявили 43 лекарственных средства, изученных у новорожденных в период между 1998 и 2014 гг. При этом двадцать из них были одобрены у новорожденных [28]. Для 10 лекарственных средств одобрение было основано на данных об эффективности у новорожденных, дополненных данными фармакокинетики для четырех лекарств. Одобрение для новорожденных было основано на полной экстраполяции данных от пациентов старшего возраста на шесть лекарственных препаратов, а частичная экстраполяция была основой одобрения для четырех. Большинство лекарств, изученных у новорожденных, были предназначены для лечения инфекционных заболеваний (44%). Вторыми по частоте являлись ингибиторы протонной помпы, предназначенные для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (28%). Среди лекарственных средств, одобренных для новорожденных, четыре (фамотидин, ремифентанил, рокуроний и фенолдопам) прошли испытания с диапазоном доз с использованием конечных точек фармакодинамики для выбора дозы для последующих испытаний эффективности фазы III. Только три лекарства (меропенем, линезолид и люцинактант) предоставили рекомендации по дозированию для недоношенных новорожденных. Линезолид и меропенем требовали разных интервалов дозировки между недоношенными и доношенными новорожденными из-за различий в фармакокинетике в этих двух группах, тогда как люцинактант был одобрен только у недоношенных детей. На этикетке для трех других продуктов четко указано, что данные продукты не показаны у недоношенных новорожденных из-за токсичности (лопинавир / ритонавир), неэффективности (оксид азота для профилактики бронхолегочной дисплазии) или отсутствия исследований в поддержку рекомендаций по дозам (севофлюран) [28].

Неудачи в клинических испытаниях у детей

В анализе, проведенном J. Motper и соавт. (2015), было показано, что 42% педиатрических исследований, проведенных в период между 2007 и 2014 гг., не

смогли установить ни безопасность, ни эффективность исследуемых веществ [32]. Таким образом, 44 уникальных продукта, представленные на рассмотрение в Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), не были маркированы для использования у детей. Основными причинами неудач при проведении педиатрических исследований оказались недостаточная эффективность (38 лекарственных средств; 86%) и проблемы безопасности (7 лекарств; 16%). Другими причинами неудач испытаний были биоаналитический дефицит (при исследовании саквинавира) и отсутствие подходящей системы доставки для маленьких пациентов (при исследованиях флутиказона, флутиказона/сальметерола). Было установлено, что в десяти исследованиях, в которых не удалось установить эффективность, фактором неудачи был выбор правильной дозы. Для 8 программ разработки лекарственных средств эффективность не была продемонстрирована в связи с неспособностью учесть основные различия в заболеваниях между взрослыми и детьми. Конкретные примеры включают различия в иммунотолерантности у детей и взрослых (испытание для адефовира), различия в реакциях агрегации тромбоцитов на АДФ (клопидогрель), различия в роли кислоты в патогенезе ГЭРБ (эзомепразол, лансопразол, омепразол и пантопразол), различия в проявлениях при инфекции вирусом простого герпеса (фамцикловир) и различия в этиологии гипертонии (эплеренон). Было установлено, что частота неудач в педиатрических испытаниях удваивается, в случае, когда нельзя провести полную экстраполяцию эффективности от взрослых. Знания о естественном анамнезе детского заболевания имеют жизненно важное значение для разработки педиатрических испытаний и для выбора основной конечной точки эффективности [32]. Плохое или неполное понимание патофизиологии многих состояний затрудняет выявление клинически значимых биомаркеров фармакодинамики. Одним из таких примеров может быть использование pH желудка в качестве маркера активности ингибиторов протонной помпы при лечении симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у новорожденных. В настоящее время есть понимание, что, хотя у новорожденных могут быть некоторые признаки и симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, включая регургитацию, отрыжку и рвоту, у них, вероятно, нет гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, опосредованной кислотным содержимым желудка. В то время как основным патофизиологическим фактором гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста и взрослых является кислотное содержимое желудка. Симптоматика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев в первую очередь связана с моторикой и ненормальным временным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера. Нижний пищеводный сфинктер созревает к 34 неделям и происходит постнатально у новорожденных, родившихся до 34 недель. Полное созревание нижнего пищеводного сфинктера занимает около 13 месяцев. Кроме того, подавление pH у новорожденных может быть неактуальным, так как у младенцев желудочный pH может быть более 4 [28]. В результате, различия в патофизиологии симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми способствовали неудаче четырех клинических испытаний, проведенных у детей младенческого возраста (эзомепразол, лансопразол, пантопразол и омепразол) [32]. Следовательно, у

новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 18 месяцев терапевтическая полезность ингибиторов протонной помпы неясна и может быть ограничена субпопуляциями, например, с диагнозом эрозивный эзофагит. В таких случаях эффективность ингибиторов протонной помпы может быть экстраполирована от взрослых, наряду с клиническими испытаниями для определения подходящей дозы и оценки безопасности [28]. Другими примерами, когда различия в прогрессировании заболевания могло способствовать неспособности педиатрических испытаний продемонстрировать эффективность, включают исследования мигрени у подростков и исследования сахарного диабета 2 типа у подростков и детей. Мигрень имеет более короткую продолжительность приступов у подростков по сравнению со взрослыми. Следовательно, пациенты могут испытывать спонтанное облегчение боли во время оценки типичной первичной конечной точки (то есть через 2 ч после лечения), что затрудняет демонстрацию статистически значимой разницы между лекарственным средством и плацебо. Аналогично, сахарный диабет 2 типа прогрессирует у детей и подростков быстрее, чем у взрослых, что может быть связано с более быстрым развитием дисфункции бета-клеток. Точное значение этих различий неизвестно. Тем не менее, долгосрочные исследования показали, что частота неудач при терапии метформином у детей с сахарным диабетом 2 типа выше по сравнению с опубликованными данными у взрослых. Кроме того, в нескольких исследованиях (глимепирид, росиглитазон и комбинация фиксированных доз глибурид/метформин) не удалось продемонстрировать эффективность у детей с сахарным диабетом 2 типа [32]. Высокий ответ плацебо у педиатрических пациентов был фактором, способствующим неудаче в испытаниях продуктов, изучаемых для терапии биполярного расстройства у детей (divalproex) и большого депрессивного расстройства у детей (дулоксетин). Течение этих заболеваний может различаться у взрослых и детей. Помимо этого, несоответствие в реакции плацебо представляется дополнительным фактором, который может быть связан с неудачами в педиатрических испытаниях. K. Weimer и соавт. (2013) рассмотрели эффекты плацебо у детей и их причины и пришли к выводу, что эффект плацебо отрицательно коррелировал с возрастом. Таким образом у педиатрических пациентов эффект плацебо выражен в большей степени, чем у взрослых [33].

Разработка лекарственных средств для лечения редких заболеваний

Отдельную и не менее важную проблему представляет разработка лекарств для лечения редких заболеваний у детей. Орфанными (от англ. *orphan* — редкий), или «сиротскими», редкими, заболеваниями, несмотря на свое название, страдает значительное число людей — примерно 30–40 млн. европейцев и около 25 млн. североамериканцев [34]. Единого международного определения орфанных заболеваний не существует. Согласно Федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в нашей стране орфанными признаются заболевания, распространенность которых составляет не более 10 случаев на 100 тыс. населения [35]. В Европейском союзе (Евросоюз, ЕС) и Канаде пороговой распространенностью считают 5 случаев и ниже на 10 тыс. населения [35]. В Соединенных Штатах Америки (США)

редким считают заболевание, которое встречаются менее чем у 200 тыс. граждан [4].

Важно отметить, что около 80% орфанных заболеваний имеют генетическую природу. Остальные являются результатом бактериальных или вирусных инфекций, аутоиммунных или дегенеративных нарушений. Большинство редких заболеваний (75%) манифестируют в течение первых 5 лет жизни [36]. Орфанные болезни затрагивают все демографические группы населения и, соответственно, все области медицины, в то же время их чаще диагностируют на неонатальном периоде развития ребенка. Наибольшее число заболеваний, имеющих статус редких, относят к онкологии, онкогематологии и неврологии. Многие редкие заболевания приводят к смертности у детей. Прогноз фатальных заболеваний и отсутствие лечения приводит к тому, что 30% детей не доживают до своего пятилетия. Это требует безотлагательности инноваций и ускорения разработки лекарств. При разработке лекарств для терапии редких заболеваний решающее значение имеют три основных принципа: чувство срочности, небольшое количество пациентов и необходимость комплексного планирования исследований на ранних этапах процесса разработки. Чтобы оптимизировать выбор дозы на этом ускоренном пути, необходимо четкое понимание доступной информации, а также понимание пробелов в знаниях. Определяющее значение имеет тип необходимой терапии: биокоррекция или таргетная терапия. Для заболеваний, при которых необходима биокоррекция с помощью белково-ферментозаместительной терапии, таких, как гемофилия или болезнь Гоше, понимание необходимых уровней концентрации, физиологических путей и биомаркеров может быть на хорошем уровне. Тем не менее, так как данные заболевания встречаются редко, может отсутствовать полноценная информация о фармакокинетике и безопасности, также могут отсутствовать надежные данные об онтогенезе эндогенных белков у здоровых людей. Для таргетных методов лечения данные по фармакокинетике и безопасности легче получать из исследований на здоровых добровольцах, но определить оптимальный целевой охват и то, как произвести в дальнейшем экстраполяцию полученных у здоровых людей данных пациентам, определить сложнее. Ранние данные о дозировании могут быть получены из исследований фазы I (впервые у человека, *first-in-man*). Например, оценка влияния дозы на мышечную массу и жировую массу в программах, изучающих мышечную дистрофию Дюшенна, была произведена путем регистрации женщин в постменопаузе в исследовании *first-in-man*, так как эти женщины, как и пациенты с мышечной дистрофией Дюшенна, имеют уменьшенную мышечную массу и увеличенную массу жира. Основной проблемой, которую необходимо решать на ранних этапах клинического исследования, становится экстраполяция данных от взрослых к детям, особенно в тех случаях, когда течение болезни у детей отличается от взрослых. Для определения связей между взрослой и детской популяциями могут использоваться данные клинической фармакологии в сочетании с методами математического моделирования [37, 38]. В педиатрические исследования обычно вовлечено меньше субъектов по сравнению с испытаниями на взрослых, а небольшое количество пациентов с редкими заболеваниями еще больше осложняет ситуацию. Инновационные планы исследований (например, адаптивный дизайн, байесовский подход, рандомизированный метод вывода) позволяют приспособить исследование к небольшим группам [4].

Таким образом, разработка лекарственных средств для терапии редких заболеваний требует ускоренного процесса и внедрения инноваций, но также требует разумного подхода к имеющимся немногочисленным пациентам. В данной области подчеркивают необходимость разработки исследования фазы I с большим количеством данных, широким применением методов моделирования и использованием разнообразных источников получения информации.

Перспективы разработки лекарств для детей

Необходимо еще раз подчеркнуть, что ранее никогда еще не было более многообещающего времени для разработки лекарств для детей, как сейчас. Так, были созданы две международные сети педиатрических исследований. Благодаря скоординированным усилиям фармацевтической промышленности, ученых и регулирующих органов был достигнут огромный прогресс в понимании возрастных изменений в распределении лекарств, особенно тех, которые связаны с окислением и транспортировкой лекарств в печени [26]. Приоритетными задачами сейчас являются продолжение поиска нестандартных подходов к разработке лекарственных средств для детей и поддержка открытого и надежного диалога между заинтересованными сторонами (например, регулируемыми органами, разработчиками лекарств, академиками, пациентами и поставщиками медицинских услуг) о стратегиях разработки педиатрической продукции и обеспечении безопасного и эффективного использования лекарств у детей. Разработка педиатрических лекарств признана в большинстве развитых стран мира глобальной задачей, поэтому политика и практика регулирования в данной области должны быть максимально согласованы. С этой целью проводятся различные мероприятия, которые позволяют проводить расширенные дискуссии по разработке педиатрической продукции и испытаний, включая ежемесячные телеконференции, совместные рабочие группы, семинары и экспертные встречи [4]. Со времени введения законодательных изменений, рассмотренных выше, значительно увеличилось

количество педиатрических клинических испытаний, а также количество заявок на продление патента. Более 1040, по данным на май 2023, наименований лекарств были пересмотрены с добавлением информации для педиатрического использования [12]. Кроме того, для многих лекарственных препаратов была дополнена информация о дозировке и токсичности. Непрерывная работа по обеспечению поддержки и стимулов для педиатрических исследований привела к значительным успехам в получении одобрения в педиатрии как новых, так и более старых лекарств, которые использовали у детей не по назначению.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В инструкциях к лекарствам на протяжении как минимум 50 лет просто писали, что безопасность и эффективность у детей не оценивали, что являлось юридическим отказом от ответственности при использовании данного лекарства у детей. С конца 90-х годов в целом ряде стран, на уровне регуляторов были приняты законы, нормативные акты, компенсаторные меры для компаний — разработчиков лекарств с целью увеличения количества клинических исследований в педиатрии и неонатологии. После чего с середины 2000-х был отмечен значимый рост таких испытаний. В то же время остаются спорными многие вопросы, такие как этика, преэмптентность, выбор дозы для испытаний. Особой группой являются новорожденные дети, а еще более уязвимой — недоношенные новорожденные. Хотя большинство регуляторных организаций в мире поддерживают такие исследования в педиатрии, окончательно вопрос не решен. Необходимо отметить, что, с одной стороны, вовлечение детей в клинические исследования может обеспечить более быстрый доступ к безопасным и эффективным лекарствам для детей, с другой — это может подвергнуть участников педиатрических испытаний тестированию неэффективных или небезопасных продуктов, которые никогда не получат одобрения и не выйдут на рынок. Поиск разумного баланса между этими двумя этическими принципами остается актуальным на сегодняшний день.

Литература

1. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *British Medical Journal*. 1998; 316(7128): 343–5.
2. Колбин А. С., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Фармаконадзор. Москва: ОКИ Буки Веди. 2019; 248 с.
3. Saunders H, Wright R, Hodgkin K. Thalidomide and congenital deformities. *British Medical Journal*. 1962; 2(5307): 796.
4. Колбин А. С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 288 с.
5. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Journal of Pediatrics*. 1968; 72: 119–120.
6. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Development of Therapeutics for Children — A Tricky Balancing Act. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(1): 18–19.
7. Green DJ, Sun H, Burnham J, et al. Surrogate Endpoints in Pediatric Studies Submitted to the US FDA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 105(3): 555–557.
8. Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 82(5): 1308–1314.
9. Yellepeddi VK, Roberts JK, Escobar L, et al. ADME Processes in Pharmaceutical Sciences. Publisher: Springer Cham. 2018; 203–222.
10. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 61: 7–8.
11. US National Library of Medicine. Database of privately and publicly funded clinical studies. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov>. Дата обращения: 05.05.2023.
12. US Food and Drug Administration. New pediatric labeling information database. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>. Дата обращения: 05.05.2023.
13. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109(1): 65–72.
14. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Указания по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований на человеке и регистрации лекарств М3 (R2). Текущая версия (этап 4) от 11 июня 2009 г. Библиотека нормативно-правовых актов. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#\[6,%22XYZ%22,82,714,null\]](http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#[6,%22XYZ%22,82,714,null]) Дата обращения: 05.05.2023.

15. Burt T, Noveck R, MacLeod D, et al. Intra-target microdosing (ITM): a novel drug development approach aimed at enabling safer and earlier translation of biological insights into human testing. *Clinical and Translational Science*. 2017; 10(5): 337–350.
16. Turner M, Mooij M, Vaes W, et al. Pediatric microdose and microtracer studies using ¹⁴C in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 234–237.
17. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21st Century Cures Act FDA, 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/Drugs>. Дата обращения: 05.05.2023.
18. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Advisory Committees. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: www.fda.gov/advisory-committees. Дата обращения: 05.05.2023.
19. Roth-Cline M, Nelson R. Microdosing studies in children: a US regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 232–233.
20. Mooij MG, van Duij E, Knibbe CAJ, et al. Successful use of [¹⁴C] Paracetamol microdosing to elucidate developmental changes in drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017; 56(10): 1185–1195.
21. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the Importance of standardized scaling of clearance. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019; 58(1): 39–52.
22. Chitty KM, Chan B, Pulanco CL, et al. Discontinuities and disruptions in drug dosage guidelines for the pediatric population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84 (5): 1029–1037.
23. Rieder M, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Frontiers in Genetics*. 2014; 5: 78.
24. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Informed Consent Information Sheet, Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, DRAFT GUIDANCE. July 2014. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Informed-Consent-Information-Sheet-%28Printer-Friendly%29.pdf>. Дата обращения: 05.05.2023.
25. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children Guidance for Industry, Sponsors, and IRBs; DRAFT GUIDANCE. September 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children>. Дата обращения: 05.05.2023.
26. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, International Collaboration / Pediatric Cluster. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>. Дата обращения: 05.05.2023.
27. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3): 209–230.
28. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, et al. Paediatric extrapolation: a necessary paradigm shift. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 85(4): 675–679.
29. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98 (3): 328–335.
30. ICH E11. Available from URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. Дата обращения: 05.05.2023.
31. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry. July 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-neonatal-studies-drugs-and-biological-products-guidance>. Дата обращения: 05.05.2023.
32. US Food and Drug Administration. Medical Products for Newborns. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/medical-products-newborns>. Дата обращения: 14.05.2023.
33. Momper J, Mulugeta Y, Burckart G. Failed pediatric drug development trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98 (3): 245–251.
34. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA. Placebo effects in children: a review. *Pediatric Research*. 2013; 74(1): 96–102.
35. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs*. 2012; 72(11): 1437–1443.
36. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Сайт Справочно-правовой системы «Гарант». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12191967/>. Дата обращения: 05.05.2023.
37. Arnold RJ, Bighash L, Bryon Nieto A, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res*. 2015; 4: 57.
38. Bhattacharya I, Manukyan Z, Chan P. Making every subject count: a case study of drug development path for medication in a pediatric rare disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 100(4): 330–332.

References

1. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *British Medical Journal*. 1998; 316(7128): 343–5.
2. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. *Farmakonadzor*. М.: OKI Buki Vedi, 2019; 248 с. Russian.
3. Saunders H, Wright R, Hodgkin K. Thalidomide and congenital deformities. *British Medical Journal*. 1962; 2(5307): 796.
4. Kolbin AS. *Clinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov: uchebnoe posobie*. М.: GEOTAR-Media, 2020; 288 с. Russian.
5. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Journal of Pediatrics*. 1968; 72: 119–120.
6. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Development of Therapeutics for Children — A Tricky Balancing Act. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(1): 18–19.
7. Green DJ, Sun H, Burnham J, et al. Surrogate Endpoints in Pediatric Studies Submitted to the US FDA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 105(3): 555–557.
8. Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 82(5): 1308–1314.
9. Yellepeddi VK, Roberts JK, Escobar L, et al. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Publisher: Springer Cham. 2018; 203–222.
10. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 61: 7–8.
11. US National Library of Medicine. Database of privately and publicly funded clinical studies. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov> Date of the application: 05.05.2023.
12. US Food and Drug Administration. New pediatric labeling information database. Available from URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase> Date of the application: 05.05.2023.
13. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109 (1): 65–72.
14. Garmonizirovannoye trekhstoronnoye rukovodstvo ICH. Ukazaniya po doklinicheskim issledovaniyam bezopasnosti v tselyakh provedeniya klinicheskikh issledovaniy na cheloveke i registratsii lekarstv M3 (R2). Tekushchaya versiya (etap 4) ot 11

- iyunya 2009 g. Biblioteka normativno-pravovykh aktov. Available from URL: <http://pharmadvisor.ru/documents/tr3528/tr3528.html#6,%22XYZ%22,82,714,null>. Date of the application: 05.05.2023. Russian.
15. Burt T, Noveck R, MacLeod D, et al. Intra-target microdosing (ITM): a novel drug development approach aimed at enabling safer and earlier translation of biological insights into human testing. *Clinical and Translational Science*. 2017; 10(5): 337–350.
 16. Turner M, Mooij M, Vaes W, et al. Pediatric microdose and microtracer studies using ¹⁴C in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 234–237.
 17. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21st Century Cures Act FDA, 2018. Available from URL: <https://www.fda.gov/Drugs>. Дата обращения: 05.05.2023.
 18. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Advisory Committees. Available from URL: www.fda.gov/advisory-committees. Дата обращения: 05.05.2023.
 19. Roth-Cline M, Nelson R. Microdosing studies in children: a US regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 232–233.
 20. Mooij MG, van Duij E, Knibbe CAJ, et al. Successful use of [¹⁴C] Paracetamol microdosing to elucidate developmental changes in drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017; 56(10): 1185–1195.
 21. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019; 58(1): 39–52.
 22. Chitty KM, Chan B, Pulanco CL, et al. Discontinuities and disruptions in drug dosage guidelines for the pediatric population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84(5): 1029–1037.
 23. Rieder M, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Frontiers in Genetics*. 2014; 5: 78.
 24. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Informed Consent Information Sheet, Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, DRAFT GUIDANCE. July 2014. Available from URL: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Informed-Consent-Information-Sheet-%28Printer-Friendly%29.pdf>. Date of the application: 05.05.2023.
 25. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children Guidance for Industry, Sponsors, and IRBs; DRAFT GUIDANCE. September 2022. Available from URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children> Date of the application: 05.05.2023.
 26. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, International Collaboration / Pediatric Cluster. Available from URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/international-collaboration-pediatric-cluster>. Date of the application: 05.05.2023.
 27. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3): 209–230.
 28. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, et al. Paediatric extrapolation: a necessary paradigm shift. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 85(4): 675–679.
 29. Wang J, Avant D, Green D, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 328–335.
 30. ICH E11. Available from URL: http://www.ich.org/fi/leadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf. Date of the application: 05.05.2023.
 31. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, General Clinical Pharmacology Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products, Guidance for Industry. July 2022. Available from URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-neonatal-studies-drugs-and-biological-products-guidance>. Date of the application: 05.05.2023.
 32. US Food and Drug Administration. Medical Products for Newborns. Available from URL: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/medical-products-newborns>. Date of the application: 14.05.2023.
 33. Momper J, Mulugeta Y, Burckart G. Failed pediatric drug development trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(3): 245–251.
 34. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA. Placebo effects in children: a review. *Pediatric Research*. 2013; 74(1): 96–102.
 35. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs*. 2012; 72(11): 1437–1443.
 36. Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ. Sayt Spravochno-pravovoy sistemy «Garant». Available from URL: <https://base.garant.ru/12191967/> Date of the application: 05.05.2023. Russian.
 37. Arnold RJ, Bighash L, Bryon Nieto A, et al. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Res*. 2015; 4: 57.
 38. Bhattacharya I, Manukyan Z, Chan P. Making every subject count: a case study of drug development path for medication in a pediatric rare disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 100(4): 330–332.