

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

И.А. Наркевич<sup>1</sup>, О.Д. Немятых<sup>1\*</sup>, И.И. Басакина<sup>1</sup>, Д.Д. Сиукаева<sup>1</sup>

**Резюме.** Обобщены принципы рациональной фармакотерапии в педиатрической практике, которые должны базироваться на особенностях фармакодинамических и фармакокинетических параметров в условиях воздействия лекарственных средств на детский организм. Установлено, что решение проблемы разработки высокоэффективных и безопасных лекарственных форм для детей невозможно без учета медицинских, фармацевтических и регуляторных аспектов.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, педиатрия, лекарственный препарат.

### PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF DRUGS FOR PEDIATRIC PRACTICE: FUNDAMENTAL BASES AND SPECIFIC FEATURES

I.A. Narkevich<sup>1</sup>, O.D. Nemyatykh<sup>1\*</sup>, I.I. Basakina<sup>1</sup>, D.D. Siukaeva<sup>1</sup>

**Abstract.** The principles of the rational pharmacotherapy in pediatric practice are generalized. It should take into account characteristics of pharmacokinetic and pharmacodynamic of drugs influences on the children organism. It is established, that solution of problem for development of high-potent and harmless pharmaceutical forms for children is impossible without including medical, pharmaceutical and regulatory aspects.

**Keywords:** pharmaceutical development, pediatrics, drug.

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий проблема фармакотерапии в детской практике остается одной из самых актуальных и острых для медицины и фармации [1–6]. Это обусловлено тем, что, к сожалению, часто при выборе лекарственных препаратов недооцениваются или вовсе игнорируются этические-деонтологические принципы педиатрической фармакологии, а именно: многочисленные препараты, применяемые у взрослых, по аналогии используются в детской практике, что в условиях современного уровня развития фармацевтической области недопустимо.

Организм ребенка имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, которые чаще всего и определяют его отличительную (по сравнению со взрослым) реакцию на введение ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Поэтому рекомендованные для взрослых принципы лечения и профилактики патологических состояний в детском возрасте не всегда оказываются эффективными и обоснованными и требуют взвешенного подхода.

На сегодняшний день многочисленными авторами [5, 7–11] выделен ряд осо-

бенностей организма ребенка, которые влияют на кинетику и метаболизм лекарственных средств у детей различных возрастных групп, что не может не отразиться на фармакотерапевтической эффективности последних. К таким особенностям относятся в первую очередь специфичность всасывания, которая обусловлена значениями pH желудочного сока, состоянием моторики желудочно-кишечного тракта, проницаемостью слизистых желудочно-кишечного тракта. Кроме того, известна низкая связывающая способность белков печени (лигандины) и плазмы крови, что увеличивает свободную (активную) фракцию лекарственных веществ и обуславливает коррекцию дозового режима применения лекарственных средств. Установлено относительное преимущество внеклеточной жидкости, что определяет особенности распределения в организме ребенка как водорастворимых, так и жирорастворимых лекарственных веществ. Важно отметить повышенную проницаемость мембранных структур капилляров, гематоэнцефалического барьера, что влияет на характер и уровень дистрибуции лекарственных веществ по органам и тканям и требует особого внимания при проведении инфузионной терапии. Кроме того, замедленные

темпы функционирования ферментных систем, превращающих ксенобиотики в неактивные и водорастворимые формы (система микросомального окисления цитохрома Р-450-оксидазы печени, ферментные системы глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы, уридиндифосфатглюкозы-глюкуронилтрансферазы и др.), приводят к накоплению в организме активного лекарственного вещества. При этом низкие величины клубочковой фильтрации (30–40% от уровня взрослого организма), канальцевой секреции и реабсорбции, замедляющие процессы выведения лекарств и их метаболитов, способствуют задержке и накоплению лекарственных средств в организме. Незрелость гормональных систем, в том числе низкий уровень катехоламинов, наряду с пониженной чувствительностью тканевых рецепторов к гормонам, гормоноподобным и другим веществам с выраженным биологическим действием требует особого подхода к проведению гормоно- и противовоспалительной фармакотерапии у детей.

Все вышеперечисленное обуславливает специфику всасывания, связывания лекарственных веществ на этапе их биотранспорта, распределения в организме, а также определяет скорость метаболизма и элиминации.

## БЕЗОПАСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ

Известно, что организм ребенка, особенно раннего возраста, характеризуется незрелостью (или отсутствием) ряда ферментных систем, играющих важную роль в биотрансформации многих лекарственных веществ. В частности, монооксигеназная система у новорожденных и детей младшего возраста настолько слаба, что период полувыведения эуфиллина составляет 100 ч, в то время как у взрослого всего 6; период полувыведения хлорамфеникола после введения препарата в дозе 5–25 мг/кг составляет в среднем 26 ч у младенцев и только 4 ч у детей 5-летнего возраста [8]. Одни лекарственные вещества мало инактивируются в организме детей (левомицетин), другие (салицилаты, парацетамол) – активно. Важно подчеркнуть, что метаболизм парацетамола у детей значительно отличается от взрослых: в результате биотрансформации не происходит образования токсичных метаболитов, что вызвано незрелостью цитохрома Р-450 [8, 12].

Установлено, что элиминация отдельных препаратов происходит медленнее (тетрациклин, мочевины), чем у взрослых, элиминация других (пенициллин) подобна таковой у взрослых. Следует отметить, что в организме ребенка катаболические эффекты глюкокортикоидов более выражены, а продукты метаболизма анаболических стероидов более токсичны. Ганглиоблокаторы практически не меняют уровня артериального давления у детей до 3 лет [8].

Замедленная биотрансформация объясняет тот факт, что дети достаточно чувствительны к препаратам, которые содержат анионы азотной кислоты (серебра нитрат), а также к анестезину, фенацетину, сульфаниламидам, которые при длительном применении могут привести к метгемоглобинемии. Недостаточная активность системы коэнзима А обуславливает развитие аллергических реакций на сульфаниламидные препараты и способствует формированию синдрома Reye, что проявляется прежде всего токсической энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. При этом пролонгированные сульфаниламиды значительно более токсичны для детей (поражение печени, эксудативная полиморфная эритема слизистых оболочек и т.д.) [8, 13, 14].

Низкая концентрация белка в плазме крови младенцев и детей первых лет жизни (46–52 г/л по сравнению с 72–80 г/л у взрослых) приводит к увеличению свободной фракции лекарственного вещества и развитию побочных и токсических эффектов от обычных терапевтических доз. Именно этот факт и обуславливает высокую токсичность и гипербилирубинемия, стремительно развивающаяся на фоне приема производных салицилатов, сульфаниламидов, нитрофуранов, местных анестетиков, а также кофеина и викасола [8, 15].

Обсуждая вопросы безопасного применения лекарственных препаратов у детей, нельзя оставить без внимания возрастную динамику уровня проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), определяющего степень распределения последних в ликворе и центральной нервной системе. Известно, что в детском возрасте ГЭБ хорошо проницаем для подавляющего числа ксенобиотиков, в отличие от взрослых. Так, установлено, что через гематоэнцефалический барьер в раннем возрасте легко диффундируют метиленовый синий, хлорид калия, фосфор, глутаминовая кислота, фенобарбитал, морфин, билирубин [7–9]. Данное обстоятельство нужно учитывать при назначении этих лекарственных средств в детской практике.

Важно помнить, что лекарственные средства могут влиять на плод в случае способности фармакологически активных ингредиентов проникать через плацентарный барьер. В этой плоскости обращают на себя внимание тератогенные свойства (особенно в первые три месяца беременности) ряда лекарственных препаратов (противоопухолевые, наркотические, снотворные средства, средства для наркоза, антигистаминные, сульфаниламидные средства, антибиотики группы тетрациклинов, аминогликозиды, левомицетин), которые плохо связываются с белками крови в силу их устойчивости к процессам диссоциации, ионизации или особенностей физико-химических свойств (жирорастворимые вещества с небольшой молекулярной массой). Тератогенным эффектом обладают антигистаминные препараты, природные и синтетические кортикостероиды, кортикотропин, салицилаты, кофе-

ин. Этанол даже в невысоких концентрациях вызывает «алкогольный синдром плода», характеризующийся врожденными дефектами и нарушениями умственно-го и физического развития детей.

Прием лекарственных препаратов беременной женщиной может также вызвать токсическое воздействие на плод, проявляющееся уже после его рождения (салицилаты вызывают геморрагические кровоизлияния, на фоне приема аминогликозидных антибиотиков может развиться глухота и др.). Примером могут служить также побочные реакции на диэтилстильбэстрол, который именно из-за отсроченной тератогенности запрещен к применению. В литературе известен термин «поведенческая тератогенность», предполагающий в качестве одной из причин асоциального поведения подростков прием женщиной во время беременности отдельных лекарственных препаратов [5, 7–9, 12–15].

В период грудного вскармливания лекарственные вещества могут поступать к ребенку с молоком матери. При этом важно знать, какие лекарственные средства экскретируются с грудным молоком, а какие – нет. Попадать в организм ребенка и оказывать фармакологический эффект, сходный с таковым для взрослых, могут как метаболиты (сибазон, левомецетин, изониазид), так и фармакологически активные соединения (аминазин, фенобарбитал, дифенин, резерпин, пропранолол, ацетилсалициловая кислота, неодикумарин, пенициллины, тетрациклин, фуросемид, наркотические анальгетики, этанол). Известно, что в грудном молоке в высоких концентрациях накапливаются тетрациклин, левомецетин, реализующие токсическое действие в отношении костной ткани и состава крови (апластическая анемия) ребенка. Важно также помнить, что некоторые лекарственные препараты (пенициллин, аминогликозиды) хорошо проникают в грудное молоко, однако попав к ребенку через рот, не всасываются в желудочно-кишечном тракте [8, 9].

Исходя из опасности развития побочных эффектов у грудных детей, ряд лекарственных препаратов (парацетамол, фенацетинсодержащие препараты, налidikсовая кислота, соли лития, радиоактивные соли кальция, йода, атропин, антикоагулянты, антитиреоидные препараты, антиметаболиты, бромиды, тетрациклин, наркотические анальгетики, метронидазол) беременным женщинам противопоказан. Необходима осторожность также при назначении барбитуратов, препаратов раувольфии, спорыньи, диазепамы, препаратов золота, салицилатов, а также слабительных, сульфаниламидов [1, 7–9].

В последние годы фармакологи и клиницисты подчеркивают важность рационального дозирования лекарственных средств, применяемых в детской практике. Учитывая, что каждый период в жизни ребенка отличается своими особенностями формирования нервной, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой и других систем, для получения желаемой реакции на

лекарственный препарат необходимо рассчитать оптимальную дозу ксенобиотиков. На сегодняшний день разработаны общие принципы дозирования лекарств с учетом уровня реактивности организма, а именно: расчет препарата по весу, возрасту ребенка, как «доля от дозы взрослого», по дозис-фактору, объему распределения и поверхности тела ребенка и др. [2].

Таким образом, при фармацевтической разработке лекарственных средств для педиатрической практики необходимо учитывать особенности фармакодинамики и фармакокинетики действующего вещества у детей разных возрастных групп, а также возможность проявления побочного действия последних. Исходя из данных рассуждений, весьма значимой представляется коррекция доз лекарственных средств с учетом особенностей онтогенетического развития ребенка, анатомио-физиологических особенностей, а также характера и степени тяжести патологического процесса.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ В ПЕДИАТРИИ

Учитывая то обстоятельство, что фармакотерапия, в том числе и в детской практике, строится прежде всего на оценке безопасности лекарственных средств, отдельные аспекты фармакологической коррекции заболеваний в педиатрии имеют свои особенности. Так, антибактериальная терапия строится по принципу «выбора и тактики мягкого режима». Использование отдельных групп высокоактивных антибиотиков (тетрациклин, аминогликозиды) и химиотерапевтических средств (фторхинолоны) в педиатрической практике ограничено [7, 8, 16].

Результаты последних исследований указывают на приемлемый профиль безопасности, а также высокую эффективность ибупрофена и парацетамола. Рекомендуемые дозы парацетамола и ибупрофена для детей до 12 лет составляют 60 мг/кг/сут и 5–20 мг/кг/сут соответственно. Применение же широко известной ацетилсалициловой кислоты в педиатрической практике лимитировано. Важно подчеркнуть, что ацетилсалициловая кислота противопоказана детям с вирусной инфекцией или подозрением на нее в связи с возможным поражением слизистой оболочки желудка и развитием синдрома Reye, летальность при котором превышает 50%.

При разработке лекарственных препаратов для терапии острых кишечных инфекций следует иметь в виду, что в перечень возбудителей, при выделении которых проведение антибактериальной терапии является оправданным, входят *Shigella spp.*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*. Исходя из того, что штаммы возбудителей на сегодняшний день устойчивы к традиционным препаратам (тетрациклин, хлорамфеникол, налidikсовая кислота, ампициллин, ко-тримоксазол), рационально проводить фармакологическую коррекцию полусинтетическими пенициллинами с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных

возбудителей, а также макролидами (азитромицин) [8]. При этом программа терапии диарейного синдрома у детей включает не только использование энтеросорбентов, но и лечебное питание (кисломолочные продукты, пищевые волокна), микробиологическую коррекцию (пре- и пробиотики, бактериофаги), а также предполагает назначение иммуномодуляторов (виферон, нуклеинат натрия, ликопид и др.) [7, 8].

На сегодняшний день установлено, что в случае гастродуоденальных заболеваний препаратами выбора для детской практики являются достаточно мягкие магнийсодержащие средства (маалокс), которые снижают интенсивность микробной колонизации верхних отделов пищеварительного тракта за счет повышения резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника. Эрадикацию *Helicobacter pylori* у детей до 12 лет рекомендуется проводить с помощью фуразолидона и фурагина, проявляющих высокую эффективность в отличие от традиционно используемого метронидазола, в отношении которого сформирована микробная резистентность. Стоит отметить, что для современной педиатрии неоспоримым представляется тот факт, что фармакотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта полностью исключает применение тетрациклина [2].

Учитывая анатомо-физиологические особенности кожи младенцев и детей младших возрастных групп (в первую очередь высокую биодоступность ксенобиотиков при трансдермальном введении), в состав лекарственных форм для наружного применения не рекомендуется вводить вещества, обладающие токсическим действием (борная кислота), способствующие ускорению процессов эксфолиации, меняющие ее проницаемость, нарушающие тепло- и газообмен (салициловая кислота, гидроксикислоты, вазелин, парафин, ланолин и др.), а также обладающие раздражающим действием (ментол, анестезин, деготь, калия перманганат) [1].

Особенно актуальна в педиатрии проблема полипрагмазии: риск осложнений повышается при назначении одновременно нескольких лекарственных средств на фоне физиологически обусловленного замедленного метаболизма. Так, на сегодняшний день установлено, что в случае комбинированной терапии антибиотиками, жаропонижающими, антигистаминными препаратами и иммуностимуляторами на фоне вирусных заболеваний процент аллергизации намного выше, чем при раздельном использовании химиотерапевтических средств в лечении бактериальных инфекций. Установлено, что некоторые лекарственные средства влияют на усвоение и биотрансформацию витаминов, особенно жирорастворимых. Так, известно, что слабительные, холестирамин и ему подобные липидснижающие препараты нарушают абсорбцию витаминов А, Д, Е; противосудорожные средства, антибиотики, используемые для эрадикации *H. pylori*, существенно изменяют метаболизм витамина К и других водорастворимых витаминов [8].

## ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Нельзя оставить без внимания то обстоятельство, что фармакотерапия в педиатрии допускает использование препаратов в стандартных лекарственных формах (капсулы, таблетки, мази, суппозитории, растворы для парентерального введения, глазные и назальные капли, сборы и др.). Однако современный уровень развития медицины требует использования лекарственных средств в виде специальных детских лекарственных форм, обеспечивающих возрастное дозирование действующего вещества, эффективность и удобство использования. На сегодняшний день в педиатрической практике широко применяют препараты в виде скорректированных сиропов, суспензий, пастилок, водорастворимых порошков, гранул и таблеток с приятным вкусом.

Кроме того, фармацевтическая промышленность выпускает лекарственные формы для ингаляций, при использовании которых происходит автоматическая координация актов вдоха и введения препарата, что очень важно в детской практике; доставка действующих веществ в легкие осуществляется с помощью устройств для ингаляции, таких как небулайзеры, аэролайзеры, спинхалеры, турбохалеры, ротыхалеры и др. [2, 17–19].

Исходя из тезиса относительно приемлемых вкусовых свойств лекарственной формы как одного из ключевых критериев, которые позволяют использовать препарат в педиатрии, а также результатов исследований, которые указывают на возможность разработки лекарственных средств на основе кондитерских изделий, довольно перспективным представляется создание и внедрение в медицинскую практику лекарственных карамелей, мармелада, желе и т.д. [20].

Таким образом, среди факторов, определяющих степень и характер воздействия фармакологически активных веществ на детский организм, ключевое место занимает вид лекарственной формы, что в значительной мере влияет на биодоступность препарата за счет варьирования уровня и интенсивности протекания процессов всасывания, связывания с белками крови, распределения и элиминации [7]. Особенности рыночного сегмента обуславливают достаточно высокий уровень требований, предъявляемых к препаратам для педиатрии, к которым в первую очередь относят высокую биодоступность с оптимально выраженным фармакотерапевтическим эффектом, использование только высококачественных субстанций и адекватный подбор вспомогательных веществ соответственно возрасту. При этом действие лекарственного средства должно проявляться на фоне минимального риска развития побочных реакций. В свете данных рассуждений особую значимость приобретают также органолептические аспекты применения препарата (приятный вкус, запах, привлекательный внешний вид).

Важно подчеркнуть требование об отсутствии действующих веществ, влияющих на рост и развитие тканей, снижающих иммунитет или являющихся токсичными (тетрацилин и др.). В качестве вспомогательных веществ для детских лекарственных форм можно использовать только индифферентные, преимущественно натуральные продукты, которые разрешены к применению в медицинской практике. Исходя из этого, в состав лекарственных средств не рекомендуется вводить сахар (глюкозу) и этанол. В данной плоскости обращает на себя внимание принципиальная позиция фармацевтических компаний ряда стран (Великобритания, Дания, Австрия, страны мусульманского мира), выпускающих лекарственные препараты для педиатрической практики без содержания этанола, смертельная доза которого в концентрации 95% для детей младшего возраста составляет лишь 10 мл (рисунок 1, таблица 1).

Таблица 1.

Максимально допустимые концентрации этанола в препаратах для педиатрии

Возраст ребенка	Концентрация этанола, %
младше 6 лет	0,5
6–12 лет	5
старше 12 лет	10

Учитывая достаточно высокий риск передозировки лекарственных средств у детей, установлены требования о наличии дозирующего устройства в препаратах многократного использования (аэрозоли, сиропы, суспензии и т.п.) и невозможности самостоятельного употребления лекарственного средства детьми (особенно в случае содержания сильнодействующих веществ) [2, 8, 16].

В последнее время в значительной степени увеличился интерес к аспекту бактериологической чистоты лекарственных форм, в том числе предназначенных для новорожденных и младенцев. Важно отметить, что опасность микробной контаминации обусловлена как возможной пирогенной реакцией, так и вероятной модификацией лекарственного вещества в токсичный продукт.



Рисунок 1. Побочное действие этанола на организм ребенка

Лекарственные формы для новорожденных и жидкие лекарственные препараты, предназначенные для детей первого года жизни, должны быть стерильными (или приготовленными в асептических условиях). В рассматриваемом аспекте особую опасность несут мягкие лекарственные формы, а также сиропы, микстуры, которые имеют высокую концентрацию углеводов и/или содержат вытяжки из лекарственного растительного сырья и являются хорошим субстратом для развития микроорганизмов [2, 8].

Следовательно, в качестве промежуточного итога можно прийти к заключению, что лекарственные формы, в которых выпускаются сегодня препараты для педиатрической практики, достаточно разнообразны, что, в свою очередь, позволяет обеспечить высокоэффективную и безопасную фармакологическую коррекцию патологических состояний различного генеза. Однако на практике провести рациональную фармакотерапию довольно сложно: на сегодняшний день насыщенность фармацевтического рынка препаратами с детскими дозировками и удобными для применения в педиатрии формами выпуска недостаточна. Несмотря на то, что за последние десятилетия ассортимент детских лекарственных форм расширился, менее 50% препаратов имеет установленную эффективность и безопасность у детей, что, в свою очередь, обуславливает нерациональные (off label, unlicensed drug) назначения и обеспечивает довольно высокие показатели (до 10%) госпитализации в результате медикаментозных осложнений [5, 6, 21, 22].

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

Анализ базисных основ фармацевтической разработки и регулирования обращения препаратов для педиатрии в разрезе международного рынка показал, что в мировой практике отсутствует единый подход, однако фармацевтические производители ряда стран мотивированы проводить хорошо спланированные, надлежащим образом организованные, этически оправданные клинические исследования с участием детей. Так, регуляторная политика в США основана на предоставлении разработчикам детских препаратов различных преференций, а также обязательным характере педиатрических исследований (таблица 2). Ключевой вектор в фармацевтической разработке препаратов для европейской педиатрии направлен в сторону регламентации порядка проведения клинических исследований (таблицы 3, 4). В Японии действующие до 2000 г. руководства по клиническим исследованиям «Руководство по разработке лекарственных средств для педиатрического использования» и «Общие положения для клинических исследований новых лекарственных средств» сегодня заменены требованиями ICH E11. Следует подчеркнуть, что при предоставлении данных клинических исследований в педиатрии срок регистрации лекарственного средства может продлеваться до 10 лет [23–36].

Таблица 2.

Ключевые этапы формирования регуляторной политики в разрезе разработки детских лекарственных препаратов в США

1994	<b>Pediatric Labeling Rule</b>
	Попытка улучшения существующих инструкций по применению лекарственного средства за счет обязательства производителей пересмотреть имеющиеся инструкции в отношении данных применения у детей и подать соответствующие поправки (Педиатрическое правило Кесслера).
1997	<b>Pediatric Rule FDAMA: Food and Drug Administration Modernization Act</b>
	Принятие Закона о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств [предоставление возможности 6-месячного продления срока эксклюзивности данных в качестве награды производителю за проведение детских клинических исследований и разработку детских лекарственных форм («педиатрическая эксклюзивность»)].
2002	<b>BPCA: Best Pharmaceutical For Children Act</b>
	Закон продлевает действие программы поощрения детских клинических исследований еще на 5 лет, а также устанавливает механизм, посредством которого можно проводить детские клинические исследования.
2003	<b>PREA: Pediatric Research Equity Act</b>
	В соответствии с PREA производители обязаны подавать данные детских клинических исследований для всех новых лекарственных средств, новых показаний к применению, новых дозировок, режимов дозирования и способов введения, при этом заявка на регистрацию должна содержать данные для оценки безопасности и эффективности лекарственных средств и обоснования режима дозирования и способа введения для каждой педиатрической категории пациентов. Разрешалось экстраполировать данные эффективности клинических исследований у взрослых, если такая экстраполяция подкреплялась соответствующими детскими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности. В определенных случаях производитель мог получить полный или частичный отказ от этого требования или отсрочку проведения детских клинических исследований.
2007	<b>FDAAA: Food and Drug Administration Amendments Act (Закон о внесении изменений Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств)</b>
	Закон FDAA продлевает действие двух основных законов: BPCA и PREA.

Таблица 3.

Ключевые этапы формирования регуляторной политики в разрезе разработки детских лекарственных препаратов в Европе

1997	<b>EMA Round Table</b>
	Европейская комиссия Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) организовала круглый стол экспертов для обсуждения проблем детских лекарственных средств. Одной из рекомендаций круглого стола было осознание необходимости усиления законодательства, особенно посредством введения системы экономических стимулов, к проведению детских клинических исследований.
1998	<b>ICH Discussion</b>
	Европейская комиссия инициировала международное обсуждение проблем детских клинических исследований в рамках работы Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских препаратов, предназначенных для людей. Эта международная организация работает над гармонизацией регуляторных требований Европейского союза, США и Японии в отношении регистрации ЛС.
2000	<b>Guideline ICH E11</b> Руководство ICH E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции».
	В руководстве ICH E11 были рассмотрены следующие аспекты проведения педиатрических клинических исследований: <ul style="list-style-type: none"> <li>• факторы, влияющие на содержание программы исследований;</li> <li>• типы клинических исследований;</li> <li>• этические вопросы в педиатрических исследованиях.</li> </ul>
2002	<b>Consultation Paper</b>
	Публикация Европейской комиссией для обсуждения документа «Лучшие лекарственные средства для детей – предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов».
2006	<b>Pediatric Regulation Agreed</b>
	Согласование документа «Лучшие лекарственные средства для детей – предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов».
2007	<b>Pediatric Regulation Into Force</b>
	Вступление в силу документа «Лучшие лекарственные средства для детей – предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов».

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в 2007 г. сформирован педиатрический кластер, который является этической и научной основой для планирования и проведения педиатрических исследований (рисунок 2). При этом на протяжении периода с 2007 по 2016 гг. в рамках кластера состоялось 129 обсуждений актуальных аспектов разработки детских

Сравнительный анализ регуляторной политики в разрезе разработки детских лекарственных препаратов ЕС и США

	ЕС	США
Регуляторный орган	Европейское агентство по оценке лекарственных средств (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)
Комитет по детям	Педиатрический комитет (Paediatric Committee)	Педиатрический комитет (Pediatric Review Committee)
Введение в действие	2007	2007
Педиатрическое законодательство	European Pediatric Regulation	ВРСА, ПРЕА
Основной документ	План педиатрических исследований	Письменный запрос FDA
Область применения	Лекарственные и иммунобиологические препараты	Лекарственные препараты
Инициатор педиатрического плана	Компания-разработчик	Требование FDA
Неклинические исследования	Должны включаться	Могут включаться
Характеристика препарата	Полная характеристика продукта, включая описание лекарственных форм для различных возрастных групп	Декларация о разработке лекарственных форм для различных возрастных групп



Рисунок 2. Структура международного педиатрического кластера

лекарственных форм, а также произведен обмен информацией по 400 объектам [37].

На сегодняшний день в России принят национальный стандарт рационального использования лекарственных препаратов в педиатрии [21]. При этом следует отметить, что гарантией полного представления о профиле безопасности лекарственного средства у детей может служить только сочетание клинических исследований в детской популяции с эффективно функционирующей системой фармаконадзора в стране.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, следует отметить, что принципы рациональной фармакотерапии в педиатрической практике должны строиться исключительно с учетом особенностей реактивности детского организма, что в значительной

мере ограничит возможность развития прямых побочных реакций и позволит провести максимально эффективное и безопасное лечение. Решение проблемы рациональной фармакологической коррекции детских заболеваний лежит в плоскости как медицинских, так и биофармацевтических аспектов, в том числе с учетом новейших достижений фармацевтической технологии, что, в свою очередь, обеспечит наличие на российском фармацевтическом рынке широкого ассортимента лекарственных форм, которые соответствуют приемлемым для педиатрии терапевтическим концепциям. При этом модели государственного регулирования обращения препаратов для детей требуют взвешенного и научно обоснованного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Немятих. Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи // Фармаком. 2008. № 3. С. 41–46.
2. O.P. Gudzenko, O.D. Nemyatykh, I.I. Basakina. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation Journal. 2014. V. 2. № 12. P. 36–41.
3. С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 1. С. 6–14.
4. G.L. Kearns et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children // N Eng J Med. 2003. V. 349(12). P. 1157–1167.
5. И.В. Василевский. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. № 6(12) С. 5–23.

6. А.Р. Титова и др. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. 2015. № 12(3). С. 304–308.
7. И.Б. Михайлов. Основы фармакотерапии детей и взрослых: Руководство для врачей. – М.: АСТ; СПб: Сова, 2005. 798 с.
8. Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих. Фармакотерапія в педіатрії: особливості, небезпека і перспективи // Клінічна фармація. 2008. Т. 12. № 2. С. 4–10.
9. А.И. Тенцова. Возрастные лекарства. – М. 1983. 63 с.
10. I.H. Bartelink, C.M.A. Rademaker, A.F.A.M. Schobben. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations // Clin. Pharmacokinet. 2006. № 45. P. 1077–1097.
11. Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
12. B. Gitanjali. Essential medicines for children: Should we focus on a priority list of medicines for the present? // J Pharmacol Pharmacother. 2011. № 2(1). P. 1–2.
13. R. Kaushal, D. Goldmann, C. Keohane. Adverse drug events in pediatric outpatients // Ambulatory Pediatrics. 2007. V. 7. P. 383–389.
14. K.L. Easton-Carter, C.B. Chapman, J.A. Brien. Adverse drug reactions in paediatrics // Journal of Pharmacy Practice and Research. 2007. V. 33. P. 106–110.
15. A. Clavenna, M. Bonati. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts // Arch Dis Child. 2009. V. 94. P. 724–728.
16. J. Bellis, J. Kirkham, S. Thiesen. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children // BMC Medicine. 2013. V. 11. P. 238.
17. А.А. Баранов и др. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и педиатрический формуляр лекарственных средств // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 2. С. 50–53.
18. J. Swarbrick. Encyclopedia of pharmaceutical technology. – New York; London. 2007. 4128 p.
19. British Pharmacopoeia. – London. 1998. 1204-1207.
20. Патент № 53209 Україна, МПК А61К 36/00. Лікувально-профілактичний засіб на основі ехінацеї у формі желе / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Немятих. – № u201004476; заявл. 16.04.2010; опубл. 27.09.2010. 5 с.
21. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А.А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 912 с.
22. Справочная информация: лекарства, предназначенные для детей. URL: <http://www.who.int/childmedicines/media/background/BG1/ru/> (дата обращения 06.06.2016).
23. L. Cuzzolin L, A. Atzei, V. Fanos. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety // Expert Opinion on Drug Safety. 2006. V. 5(5). P. 703–718.
24. И.В. Смоленов. Педиатрические клинические исследования: от поощрений – к регуляторным требованиям // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 4. С. 7–11.
25. L. Lindell-Osuagw et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature // J. of Clin. Pharm. and Therap. 2009. V. 34(3). P. 277–287.
26. E. Schirm et al. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community // Acta Paediatrica. 2003. V. 92(12). P. 1486–1489.
27. J. Zisowsky, A. Krause, J. Dingemanse. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects // Pharmaceutics. 2010. № 2. P. 364–388.
28. J.L. Blumer. Off-label Uses of Drugs in Children // Pediatrics. 1999. № 104. P. 598–602.
29. P. Auby. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective // Child Adolescent Psychiat. Ment. Health. 2008. № 2. P. 38.
30. O. Dewit, R. Tiner. Working with the pharmaceutical industry in relation to paediatric clinical trials. A British perspective // Paediatr. Perinat. Drug Ther. 2008. № 8. P. 140–144.
31. E. Manolis, G. Pons. Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework // Br. J. Clin. Pharmacol. 2009. № 68. P. 493–501.
32. G.F. Egger et al. A Comparative Review of Waivers Granted in Pediatric Drug Development by FDA and EMA from 2007-2013 // Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016. May. P. 1–9.
33. L. Cuzzolin, A. Zaccaron, V. Fanos. Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature // Fund Clin Pharmacol. 2003. V. 17. P. 125–131.
34. I. Choonara, S. Conroy. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety // Drug Saf. 2002. V. 25(1). P. 1–5.
35. A. Neubert, H. Dormann, J. Weiss. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients // Drug Saf. 2004. V. 27(13). P. 1059–1067.
36. M. Miller, K. Robinson, L. Lubomski. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations // Qual Saf Health Care. 2007. V. 16(2). P. 116–126.
37. International Collaboration / Pediatric Cluster. URL: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm106621.htm> (дата обращения 03.06.2016).