

Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

Недетские проблемы детской фармакотерапии

Последние тенденции и изменения в регулировании клинических исследований (КИ) в России и Евро-азиатском экономическом союзе обсуждались в ходе VII Международного форума Института Адама Смита «Клинические исследования в России», состоявшегося 13–14 ноября в Москве. В рамках форума была поднята тема проведения КИ в педиатрии, актуальность которой обусловлена дефицитом специальных детских форм ЛС и использованием в детской клинической практике препаратов, не зарегистрированных для лечения детей.

Как отметила **Ольга Мельник**, руководитель отдела международных клинических исследований компании Novartis Pharma в России, до 80% назначений в педиатрической практике происходят off label (по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и не упомянутым в инструкции по применению). При этом врачи прибегают к различным модификациям препаратов, включая разламывание (и/или измельчение) таблеток, приготовление «специальных» детских растворов, а также к изменению пути введения ЛС (например, пероральному применению растворов, предназначенных для внутривенного введения) и т.д. Все это может привести к неправильному дозированию препарата, а в итоге – повысить риск неэффективности, передозировки и нежелательных явлений.

Для разработки безопасной и эффективной фармакотерапии для детей необходимо проведение специальных КИ, которые имеют целый ряд особенностей, в т. ч. более жесткое регулирование, чем исследования с участием взрослых пациентов. Педиатрические КИ продолжительнее, стоимость их проведения выше. Учитывая эти факторы, а также небольшую долю соответствующего сегмента рынка и настроенность общества к этому типу исследований (по некоторым данным, порядка 50% родителей, для лечения детей которых применяется препарат off label, откажутся от участия в КИ),

коммерческий интерес к их проведению снижен.

К особенностям проведения КИ в педиатрии также относятся: возможность забора ограниченного количества биобразцов, недопустимость участия здоровых добровольцев, меньшее количество участников, чем во взрослой популяции. Кроме того, до начала исследований потребуются данные по безопасности препарата, полученные в КИ с участием взрослых пациентов.

Отдельный вопрос – информированное согласие пациента. По словам **Анны Грацианской**, доцента кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, для проведения КИ с участием детей необходимо получить информированное согласие официального представителя со стороны ребенка – родителей или усыновителей. Согласие самого ребенка не всегда обязательно. «Что касается негативного отношения общества к педиатрическим исследованиям, то здесь многое зависит и от нас, даже от того, как мы это называем, – отметила эксперт. – Одно дело сказать «эксперименты на детях», и совсем другое – «КИ с участием детей».

Она сообщила о тех возможностях, которые используют педиатры при отсутствии данных доказательной медицины. Чтобы грамотно назначать лекарства детям, они могут пользоваться Руководством для профессионалов здравоохранения – MODRIC (Manipulation of Drugs Required in

Children). Речь идет о независимых рекомендациях, в которых описано, какие действия следует произвести с лекарственным препаратом, если необходимо получить педиатрическую дозу (в каких случаях можно и когда нельзя дозировать ЛС путем деления лекарственной формы на части, в каком случае можно рассчитывать на равномерное распределение препарата при его механическом разделении и т.д.). Рекомендации разработаны для всех форм ЛС: таблеток, капсул, растворов для небулайзера, саше, внутривенных инъекций, свечей, клизм, трансдермальных патчей. Кроме того, педиатры могут обратиться к формулярным справочникам, например национальному британскому, который содержит обширную информацию об off label и данные о том, что можно выписывать ребенку при необходимости, а что нельзя. «Но все же любое отклонение от инструкции незаконно, и это для врачей – проблема, – подчеркнула Анна Грацианская. – Единственная возможность перевести все это на законные рельсы – проводить КИ с участием детей».

Ольга Мельник сообщила о тех шагах, которые были сделаны в сфере законодательного регулирования проведения КИ с участием детей. Она напомнила, что в декабре 2006 г. в ЕС было издано постановление о применении ЛС в педиатрии (Постановление № 1901/2006 Европейского Парламента и Совета от 12 декабря 2006 г.). Этому предшествовал проведенный в том же году анализ, который показал, что 43% зарегистрированных препаратов не могут применяться в педиатрии, поскольку не прошли КИ с участием детей. Постановление вступило в силу в январе 2007 г. Основные цели этого законодательного акта – увеличить количество лекарственных препаратов, официально одобренных

для применения у детей, обеспечить разработку норм педиатрических исследований и в будущем улучшить здоровье детей за счет обеспечения доступности ЛС, одобренных специально для использования в педиатрии. План по разработке лекарственных препаратов в педиатрии вошел в основную программу разработки ЛС под названием Pediatric Investigation Plan, или сокращенно PIP, и стал ее обязательной частью. Его соблюдение является обязанностью компании-разработчика. PIP утверждается в ЕМА до подачи препарата на регистрацию по применению у взрослых. Он должен охватывать все возрастные группы детей от 0 до 18 лет.

Компании-разработчики имеют определенные предпочтения при представлении плана: например, для новых или уже зарегистрированных препаратов разрешается пролонгирование на 6 мес. срока патентной защиты. Но для этого необходимо соблюсти следующие условия: исследование следует проводить в соответствии с данным планом (объем, сроки), лекарство должно быть зарегистрировано во всех странах ЕС, а информация о результатах КИ включена в инструкцию по применению. Результатом предпринятых мер стал значительный рост числа зарегистрированных препаратов для применения у детей. В 2007–2014 гг. количество завершенных педиатрических КИ удвоилось по сравнению с 1997–2007 гг. При этом число детей – участников КИ увеличилось более чем в 2 раза.

В РФ КИ с участием детей регулируются целым рядом законодательных актов, включая:

- ◆ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ;
- ◆ Ст. 43 (Проведение КИ с участием в качестве пациентов детей);
- ◆ Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 313-ФЗ от 22.10.2014» – «педиатрическая» поправка к ст. 43 п. 5 Закона № 61-ФЗ;
- ◆ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011



№ 323-ФЗ – ст. 20 (Согласие родителя на медицинское вмешательство у несовершеннолетних), ст. 54 (Права несовершеннолетних в сфере охраны здоровья);

◆ Семейный кодекс РФ – ст. 65 (Совместное участие родителей в принятии решений), ст. 57 (Право ребенка выразить свое мнение);

◆ Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» № 200н от 01.04.2016 и другие подзаконные акты.

В то же время, как отметила Ольга Мельник, «при анализе заявок на экспертизу для проведения КИ выявлено, что критичных замечаний и отказов от Совета по этике при проведении исследований в педиатрии в 2 раза больше, чем при проведении КИ с участием взрослых». По ее словам, невзирая на все эти сложности, компания Novartis проводит педиатрические КИ. Одним из показательных примеров является КИ с участием недоношенных детей с ретинопатией, которое успешно проводится на территории РФ. Другой пример – КИ с участием детей, больных рассеянным склерозом. После его проведения исследуемый препарат был зарегистрирован в России для применения у детей старше 10 лет. Опыт работы компании в данной сфере также поделилась Ксения Теплова-Барейша, руководитель направления клинических исследований компании Bayer в России.

Она, в частности, сообщила, что компания Bayer провела КИ с участием детей, больных тромбозом (возрастная

группа от 6 мес. до 18 лет). Как врачи, так и родители были настроены на вовлечение детей в исследование, поскольку, согласно протоколу, предполагалось применение суспензии, а не ЛС в форме инъекций. Это важно в связи с ограниченными возможностями терапии тромбозов, особенно у маленьких детей, когда приходится лечить их только инъекционными методами. Также было проведено исследование, направленное на профилактику кровотечения при гемофилии с участием новорожденных.

По словам Диляры Карачунской, менеджера по клиническим исследованиям Pfizer в России, любой блокбастер компании после регистрации показаний для применения у взрослых пациентов обязательно проходит педиатрическое КИ. Она также отметила наличие хорошо оборудованных педиатрических центров и подготовленных врачей, «работающих с детским протоколом» в нашей стране. «Я рада, что количество исследований не снижается», – подчеркнула она.

«Регистрация детской лекарственной формы должна стать обязательной», – уверена Анна Грацианская. Говоря о перспективах педиатрических КИ в России, она отметила целесообразность преподавания основ GCP в качестве обязательной части образовательных программ в университетах и даже колледжах, а также наличия благоприятного климата для врачей-исследователей и понимания руководителей ЛПУ того, что это тоже важная часть их работы.

