

О.А. Михайлова, В.Н. Дроздов, Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы

Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 09.07.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Проблема дозирования лекарственных препаратов в детском возрасте обусловлена спецификой метаболизма лекарственных средств (ЛС) в организме ребенка. Клинических исследований по изучению физиологических особенностей в различные периоды детства и систематизированных данных на сегодняшний день недостаточно. По-прежнему актуально понимание характерных отличий, влияющих на биодоступность, распределение и экскрецию ЛС, особенно у детей старше 1 мес жизни. Результаты таких исследований необходимы для формирования рекомендаций по применению ЛС у детей с учетом их возраста и компенсации отсутствия данных прямых клинических исследований в педиатрии. Обсуждается возможность использования метода расчета дозы относительно содержания жировой ткани в организме в разные периоды детства и химических свойств вещества.

Ключевые слова: дети, клиническая фармакология, лекарственные средства, дозирование.

(Для цитирования: Михайлова О. А., Дроздов В. Н., Лазарева Н. Б., Ших Е. В. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 350–355. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1931)

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день благодаря оригинальным клиническим исследованиям для каждого лекарственного препарата (лекарственное средство* в виде лекарственной формы [1]; ЛП), разрешенного к медицинскому применению, нам известны его фармакокинетические и фармакодинамические параметры, эффективность,

профиль безопасности и оптимальные режимы дозирования. Все это справедливо, когда мы говорим об использовании ЛП во взрослой популяции. Применение этих же лекарственных средств (ЛС) в педиатрической практике может быть ограничено отсутствием информации об их эффективности и безопасности в детской популяции, а также отсутствием лекарственных форм,

* Лекарственное средство — вещество или комбинации веществ, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, а также для сохранения, предотвращения или прерывания беременности, и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [1].

Olga A. Mikhailova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva, Evgeniya V. Shikh

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues

The problem of dosing drugs at an early age is conditioned by specific metabolism of medicinal products (MP) in the child's body. Currently, there are a few clinical trials on the study of physiological characteristics in different periods of childhood and systematized data. It is still relevant to understand the characteristic differences that affect the bioavailability, distribution and excretion of MP, especially in children over one month of life. The results of such studies are necessary in order to formulate the recommendations for use of MP in children taking into account their age and compensate for the lack of data from direct clinical trials in pediatrics. The possibility of using a dose calculation method regarding the fat content of the body in different periods of childhood and the chemical properties of the substance has been discussed.

Key words: children, clinical pharmacology, medicinal products, dosage.

(For citation: Mikhailova Olga A., Drozdov Vladimir N., Lazareva Natalia B., Shikh Evgeniya V. Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 350–355. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1931)

подходящих для применения у детей. Одна из основных причин кроется в том, что большинство ЛП (более 80%) изучались в клинических исследованиях только с участием взрослых [2]. При экстраполяции подобных результатов показано, что до 80% ЛС также эффективны и у детей с аналогичной патологией [3]. Это указывает на возможность применения таких ЛС в педиатрической популяции при условии изучения их безопасности и фармакокинетических характеристик. Однако в настоящее время на фармацевтическом рынке все еще недостаточно ЛС, разрешенных (на территории Российской Федерации — Министерством здравоохранения) к применению у детей. Отчасти это происходит в связи с отсутствием объективных данных об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики, режимах дозирования и профиле безопасности ЛС в различные периоды детского возраста.

Отсутствие результатов клинических испытаний и прямых указаний в инструкции к применению ЛП у детей часто приводит к использованию препарата в режиме *off label*, т. е. с нарушением утвержденных инструкций по его медицинскому применению. Так, по данным F. Saullo и соавт., до 40% педиатров одного из административных округов Италии имели опыт назначений ЛП с нарушением инструкции [4], в Российской Федерации в некоторых округах такой опыт имели 67% педиатров [5]. В исследовании M. Smith и соавт. было показано, что 34% ЛП, использованных при анестезии у детей, не были разрешены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) для применения в этой возрастной группе, 28% были показаны только в определенных возрастных группах [6].

Отдельную проблему составляют случаи, когда информация о дозировании того или иного потенциально эффективного ЛС в детском возрасте попросту отсутствует в стандартах оказания специализированной медицинской помощи или в клинических рекомендациях. Так, например, в российских клинических рекомендациях по ведению детей с хронической сердечной недостаточностью из числа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендованы каптоприл и эналаприл, при этом дозы эналаприла представлены только для детей старше 14 лет. В рекомендациях обозначена возможность применения ателолола и метопролола при гипертрофической кардиомиопатии, но без указания режима дозирования ЛС, информацию о котором можно узнать из немногочисленных опубликованных результатов клинических исследований [7]. Таким образом, при необходимости назначения упомянутых ЛП врач оказывается в затруднительной ситуации, даже при том, что решение об их применении принимается врачебной комиссией.

Следует отметить, что с назначением ЛП в режиме *off label* в педиатрической практике ассоциирован высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций, и чаще всего это наблюдается при применении антибактериальных препаратов [8]. Знание физиологических особенностей организма ребенка, влияющих на фармакокинетику ЛП, может существенно облегчить задачу по подбору дозы того или иного ЛП в различных клинических ситуациях.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Применительно к детям чаще используется два принципиально важных для расчета доз ЛС показателя — масса тела и площадь поверхности тела. Однако эти параметры не универсальны для всех периодов детства

и разных ЛС. Так, например, коррекция дозирования теофиллина напрямую зависит от возрастных особенностей функциональных систем организма: у недоношенных новорожденных суммарный клиренс теофиллина снижен и составляет 20 мл/мин, у взрослых он достигает в среднем 70 мл/мин, у детей старше года — 100 мл/мин на килограмм массы тела [9]. Именно поэтому еще одним из важнейших показателей при расчете доз ЛС у детей является возраст. В одном из исследований проводили оценку расчета дозирования по массе тела, в результате чего авторы пришли к следующему выводу: для некоторых лекарств, таких как преднизолон, зидовудин, а также для гормона роста действительно более точным будет (для поддержания концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне) расчет дозы по массе тела, а не по площади его поверхности. Вместе с тем в некоторых случаях дозирование ЛС с учетом возраста оказывается эффективнее дозирования, основанного на показателях площади поверхности или массы тела (например, для далтепарина натрия) [10]. Отсутствием унифицированного подхода к выбору дозы ЛС во всех периодах детства продиктована необходимость более внимательного отношения к параметрам расчета доз.

Ввиду установленного влияния физиологических особенностей детей разного возраста на метаболизм лекарственных средств FDA предложило деление по пяти возрастным группам [11]:

- недоношенные новорожденные (< 37 полных недель гестационного возраста);
- доношенные новорожденные (0–27 сут);
- грудные дети и дети младшего возраста (toddlers, 28 сут–23 мес);
- дети старшего возраста (children, 2–11 лет);
- подростки (от 12 до 16–18 лет в зависимости от региона).

В каждый возрастной период биодоступность, метаболизм и экскреция ЛС могут значительно отличаться друг от друга [12]. Это обусловлено множеством факторов, которые определяются ростом и физиологическими особенностями организма в разные периоды созревания. И если анатомо-функциональные особенности детей и процессы формирования здорового организма не обделены вниманием ученых, то данных о специфике метаболизма ЛС у детей в каждый возрастной период на сегодняшний день недостаточно. В табл. 1 выделены наиболее значимые анатомо-физиологические особенности, которые могут влиять на фармакокинетику (всасывание, распределение, биотрансформацию и экскрецию) и косвенно на фармакодинамику (механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов) ЛС [12].

Период новорожденности

Особенности метаболизма ЛС в организме ребенка в период новорожденности определяют уязвимость пациентов этой возрастной группы: первые 28 сут жизни являются своеобразной адаптацией к жизни во внеутробной среде, что определяет выраженные перемены в работе функциональных систем организма [13]. С другой стороны, с увеличением информации о фармакотерапии и с улучшением оказания медицинской помощи новорожденным появляются новые актуальные вопросы ведения новорожденных детей с различной патологией. Так, остается открытым вопрос о применении и дозировании антибактериальных препаратов, активных в отношении грамотрицательных возбудителей [14].

В табл. 2 приводятся основные анатомо-физиологические особенности организма ребенка, которые влияют

Таблица 1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детского возраста [12]**Table 1.** Features of pharmacokinetics of medicinal products in different periods of childhood [12]

Возрастная группа	Биодоступность	Распределение	Метаболизм*	Экскреция
Доношенные новорожденные	Определяется химическим строением ЛС и может значительно отличаться от таковой у взрослых	Повышен объем распределения ЛС во внеклеточном пространстве. Повышена концентрация ЛС в плазме в сравнении со взрослыми	Снижен печеночный метаболизм большинства ЛС с участием системы цитохрома P450	Снижена почечная экскреция ЛС
Грудные дети и дети младшего возраста	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Повышена интенсивность печеночного метаболизма	Недостаточно данных**
Дети старшего возраста	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Повышена для большинства ЛС
Подростки	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Снижение и последующее нарастание интенсивности метаболизма	Недостаточно данных**

Примечание. * — метаболизм включает все химические изменения, происходящие с ЛС в организме, в результате которых уменьшается липофильность, повышается гидрофильность, а также изменяется фармакологическая активность; ** — недостаточно данных, касающихся исследований биодоступности в данной возрастной группе. ЛС — лекарственное средство.

Note. * — metabolism includes all chemical changes that occur with ЛС in the body, as a result of which lipophilicity decreases, hydrophilicity increases, and pharmacological activity also changes; ** — there is insufficient data on bioavailability studies in this age group. ЛС — medicinal product.

Таблица 2. Анатомо-физиологические особенности детского организма в период новорожденности, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств [13]**Table 2.** Anatomico-physiological features of the child's body in the neonatal period that affect the pharmacokinetics of medicinal products [13]

Фармакокинетические параметры	Анатомо-физиологические особенности детского организма	Эффекты
Биодоступность	Низкий pH в желудке (3–6)	Увеличение биодоступности кислотостойчивых ЛС
	Ускоренный в сравнении со взрослыми пассаж пищи в ЖКТ	Возможно снижение всасывания ЛС
Распределение	Низкий уровень белков в плазме крови	Повышение концентрации ЛС
	Повышенная проницаемость гистогематических барьеров	Проникновение ЛС в ЦНС и другие органы и ткани, не являющиеся мишенями; увеличение риска развития нежелательных лекарственных реакций
	Высокое содержание воды во внеклеточном пространстве	Повышение концентрации гидрофильных ЛС
Метаболизм	Снижена интенсивность процессов глюкуронирования и повышена интенсивность сульфирования ксенобиотиков	Для большинства ЛС значимых изменений концентрации не определяется
	Незрелость большинства изоферментов цитохрома P450, в частности CYP3A4	Изменение концентрации ЛС, метаболизм которых проходит с участием данных изоферментов: в большинстве случаев — повышение концентрации ЛС
Экскреция	Низкая в сравнении со взрослыми скорость клубочковой фильтрации и сниженная тубулярная экскреция	Повышение концентрации ЛС. Снижение токсичности некоторых веществ, повреждающих канальцевую систему почек (например, ванкомицина)

Примечание. ЛС — лекарственное средство, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система.

Note. ЛС — medicinal product, ЖКТ — gastrointestinal tract, ЦНС — central nervous system.

на параметры фармакокинетики и, соответственно, фармакодинамики ЛП. Так, например, значение pH в желудке у новорожденного близко к нейтральному, что определяет более высокую биодоступность кислотостойчивых ЛС, чем у взрослых [15]. К таким ЛС можно отнести антибактериальные препараты пенициллинового ряда. Высокое содержание воды в организме новорожденного и преобладание ее во внеклеточном пространстве, по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми (~ 80% против 60), влияет на распределение ЛП, а именно увеличивает концентрацию водорастворимых лекарствен-

ных веществ (например, аминогликозидов) [16]. Для новорожденных детей характерна сниженная функция гистогематических барьеров. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера делает для ребенка опасным применение местных анестетиков и опиоидов [17]. Высокая проницаемость и васкуляризация кожных покровов определяет возможность назначения некоторых ЛП трансдермально с большей эффективностью, чем у взрослых. Однако даже в группе доношенных новорожденных для принятия решения необходимо наличие доказательной базы, построенной на большом количестве

клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями международных стандартов.

Метаболизм большинства ЛС происходит в печени [18]. Особого внимания заслуживает печеночный метаболизм ЛС у новорожденных детей. Скорость созревания различных ферментных семейств обуславливает особый подход при назначении разных групп ЛС. Так, процессы глюкуронирования у новорожденных имеют значительно меньшую интенсивность в сравнении со взрослыми, и достигают их уровня лишь к трем годам. В то же время сульфонирование ксенобиотиков к рождению развито достаточно хорошо, чтобы компенсировать недостаточность процессов глюкуронирования [19, 20]. Большинство ферментов имеют низкую активность к моменту рождения и разную скорость созревания. Например, СУРЗА4, отвечающий за метаболизм значительного числа применяемых лекарственных веществ, приобретает адекватную активность к 1 мес жизни, а СУРЗА7, наоборот, обладает функциональной зрелостью уже к моменту рождения, и максимальный пик его активности приходится на возраст ~ 2 нед [21].

Почки новорожденного к моменту рождения анатомически и функционально незрелы, что необходимо учитывать при назначении ЛС с выраженным почечным клиренсом. Низкие показатели скорости клубочковой фильтрации у новорожденных (10–15 мл/мин/м²) обуславливают снижение почечной экскреции многих лекарственных средств, а это, в свою очередь, требует уменьшения суточной дозы для большинства ЛС [22]. Следует иметь в виду, что скорость клубочковой фильтрации достигает уровня взрослых лишь к одному году жизни. Для новорожденных детей характерна незрелость тубулярного аппарата почек. Тубулярная секреция достигает уровня взрослых также примерно к году. Данная особенность имеет и положительные стороны: считается, что почки новорожденных менее чувствительны к токсическому воздействию ванкомицина. Объясняется это тем, что незрелые клетки проксимальных канальцев в меньшей степени осуществляют захват данного ЛП, один из механизмов нефротоксичности которого заключается в повреждении клеток проксимальных канальцев после реабсорбции [23].

Грудной и младший детский возраст

Организм детей грудного и младшего возраста (28 сут — 23 мес), как известно, отличается высокой скоростью роста и высокой интенсивностью обменных процессов. В этом возрастном периоде активно меняется состав тела с тенденцией к снижению общего количества воды в организме. У детей грудного возраста отмечается преобладание жировой ткани над мышечной. Данная особенность требует пристального внимания к подбору дозы жирорастворимых ЛС. Отмечается активный рост внутренних органов и их функциональное созревание, вследствие чего в период от 1 года до 2 лет имеют место наиболее интенсивный метаболизм и экскреция ЛС. Например, период полувыведения диазепам у грудных детей превышает таковой у пожилых и новорожденных в 3 раза [24]. Зачастую детям данной возрастной группы требуются большие дозы ЛС для достижения терапевтического эффекта.

Особого внимания заслуживает назначение ингаляционных бета-адреномиметиков. Инфекционные бронхиты часто встречаются у грудных детей [25]. При назначении бета-агонистов у детей данной возрастной группы отмечается слабовыраженный терапевтический эффект или полное его отсутствие, что можно объяснить относительно небольшими размерами дыхательных путей и сниженной экспрессией бета-адренорецепторов [26].

Дети старшего возраста и подростки

У детей старшего возраста (от 2 до 11 лет) активно происходит формирование и рост мышц и скелета. Метаболизм ЛС у детей этой возрастной группы сопоставим или даже интенсивней, чем у взрослых. В частности, клиренс некоторых ЛС в этом возрасте увеличивается, что требует в ряде случаев коррекции суточной дозы в сторону повышения, как, например, при назначении соталола [27].

Свой вклад в изменение метаболизма ЛС у подростков (возраст от 12 до 16–18 лет) вносит половое созревание. Этот крайне значимый для организма период сопровождается рядом изменений, и в первую очередь уровня половых гормонов в организме, выброс которых имеет скачкообразный характер [28]. С изменением гормонального статуса зачастую происходят перестройки в эмоциональной и поведенческой сфере [28], что, на наш взгляд, может отрицательно сказаться на комплаентности при назначении той или иной терапии. Что касается метаболизма ЛС, у подростков вместе с повышением уровня гормона роста и половых гормонов снижается интенсивность процессов метаболизма, которая со временем достигает уровня взрослых [29]. Ярким примером может служить постепенное снижение клиренса метотрексата в подростковом периоде до характерного уровня у взрослых. Учитывая токсичность данного ЛС, необходимы тщательный подбор дозы и по возможности терапевтический мониторинг с целью предотвращения дозозависимых побочных эффектов [30].

КРИТЕРИИ РАСЧЕТА ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Вышеперечисленные особенности фармакокинетики ЛС определяют необходимость рационального подхода к режимам дозирования в разные возрастные периоды у детей с учетом фармакокинетических параметров ЛС. Камнем преткновения в данной ситуации является как раз изучение фармакокинетики различных ЛС у детей разного возраста, что неудивительно, учитывая малое количество самих исследований и небольшие выборки пациентов. Эти данные получить можно, но для этого необходимо проведение крупных исследований фармакокинетики того или иного средства в каждой возрастной группе, где оно потенциально может применяться.

Данные о некоторых фармакокинетических параметрах можно получить при помощи аллометрической модели, так называемого аллометрического скейлинга. Такой метод позволяет экстраполировать данные со взрослого организма на детский с помощью математических расчетов и использования специальных коэффициентов, учитывающих нелинейное развитие организма. Чаще всего путем аллометрической модели определяются такие фармакокинетические параметры, как общий клиренс и объем распределения. Существуют разные вариации данного метода. Одним из самых первых, примененных в педиатрии, стал аллометрический скейлинг с фиксированным коэффициентом [31]. Позже была показана [31] недостаточная эффективность метода вследствие выраженных изменений в метаболических процессах у детей в различные возрастные периоды, особенно в период новорожденности и грудном возрасте. В последующем метод аллометрического скейлинга был усовершенствован за счет увеличения разнообразия коэффициентов, в частности были предложены сегментированная и возрасториентированная модели. В настоящее время аллометрический скейлинг предлагается использовать при планировании клинических исследований с участием детей, но не для дозирования ЛП в повседневной кли-

Таблица 3. Параметры расчета доз лекарственных средств у детей в разных возрастных периодах
Table 3. Parameters for calculating doses of medicinal products in children in different age periods

Возраст	Гидрофильные ЛС	Липофильные ЛС
0–27 сут	Ферменты, отвечающие за биотрансформацию ЛС, созревают с разной скоростью, что делает невозможным адекватный расчет дозы только по массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
28 сут–12 мес	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по безжировой массе тела
13–23 мес	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
2–11 лет	Расчет дозы по фактической массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
≥ 12 лет	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела

Примечание. ЛС — лекарственное средство.
 Note. ЛС — medicinal product.

нической практике [31, 32]. В работе A. Edginton и соавт. показана эффективность аллометрического скейлинга в отношении определения клиренса для детей старше 6 лет с использованием 39 оригинальных ЛП [33]. Однако авторы исследования приходят к выводу, что аллометрический скейлинг на сегодняшний день не может заменить полноценных клинических исследований ввиду выраженных погрешностей в расчетах относительно новорожденных, грудных детей, в связи с чем этот метод не рекомендуется к использованию в указанных возрастных группах.

По нашему мнению, перспективным представляется способ расчета дозы ЛС, который базируется на следующих параметрах: химическое свойство ЛС (липофильность/гидрофильность) и содержание жировой ткани, обуславливающей вклад в распределение различных ЛС в организме ребенка в разные периоды детства. Мы обратили внимание на возможность использования данных параметров ввиду активного изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у детей с ожирением [34]. Липофильные ЛС способны накапливаться в жировой ткани, что может привести как к неэффективности применения ЛС, так и к дозозависимым нежелательным явлениям. Большая же часть гидрофильных ЛС метаболизируется в печени, поэтому определяющим фактором при подборе дозы будет именно интенсивность данных метаболических процессов. Также гидрофильные вещества почти не проникают в жировую ткань [34]. Опираясь на химические свойства ЛС, мы предполагаем, что расчет дозы гидрофильных ЛС может производиться с учетом возрастных особенностей содержания жировой ткани в организме или путем ее непосредственного измерения, например, при биоимпедансометрии [35].

Таким образом, самым доступным способом может стать коррекция режима дозирования по фактической или безжировой массе тела. На основании имеющихся литературных данных о влиянии отдельных анатомо-физиологических особенностей на метаболизм ЛС нами предложена гипотеза расчета доз ЛС у детей различного возраста (табл. 3) [31, 34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей в каждом возрастном периоде имеется ряд функциональных отличительных свойств, оказывающих влияние на фармакокинетику ЛС, что определяет режим их дозирования. Однако знания только этих особенностей недостаточно для выбора режима дозирования ЛС. Ни один из предлагаемых методов экстраполяции доз со взрослых пациентов не доказал своей абсолютной эффективности. В этой связи проведение клинических исследований, направленных на определение эффективных и безопасных режимов дозирования у детей,

остается «золотым стандартом» в области разработки ЛС для педиатрии, зачастую не реализуемым в реальной клинической практике по ряду причин.

Одним из возможных подходов к оптимизации режима дозирования является оценка зависимости фармакодинамических эффектов от химических свойств ЛС и анатомо-физиологических особенностей организма ребенка. Необходимо проводить изучение биодоступности, распределения и экскреции различных ЛС у детей. Малое количество ЛП, разрешенных к медицинскому применению у детей, диктует острую необходимость активнее исследовать их в педиатрии, чтобы снизить количество назначений *off label*. Назначение ЛС вслепую, без анализа опыта применения, отраженного в доказательной базе на основе клинических исследований у детей, может быть опасно для здоровья ребенка.

Важным направлением научных исследований должно стать изучение физиологических особенностей, влияющих именно на биодоступность, распределение и экскрецию ЛС, что особенно актуально для детей старше 1 мес жизни. Результаты таких исследований позволят сформулировать конкретные рекомендации по применению ЛС у детей различного возраста и частично заменить отсутствие данных прямых клинических исследований ЛС в педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. В. Ших — получение гонорара за чтение лекций для компании «Пфайзер-Инновации».

О. А. Михайлова, В. Н. Дроздов, Н. Б. Лазарева подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Evgeniya V. Shikh — receiving fees for lecturing for Pfizer Innovations.

Olga A. Mikhailova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. А. Михайлова <http://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

В. Н. Дроздов <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Н. Б. Лазарева <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Е. В. Ших <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон Российской Федерации № Ф3-61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ «Ob obrashhenii lekarstvennykh sredstv» dated 2010 April 12. (In Russ).] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>. Ссылка активна на 12.07.2018.
2. Joseph DP, Caldwell PH, Craig JC. Registered pediatric clinical trials: a global context. Poster presentation at the International Congress of Pediatrics 2013 (ICP), the 27th Congress of International Pediatric Association; 2013 August 24–29; Melbourne, Australia.
3. Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy D, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1242–e1249. doi: 10.1542/peds.2010-3487.
4. Saullo F, Saullo E, Caloiero M, et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S51–54. doi: 10.4103/0976-500X.120960.
5. Мардганиева Э.А., Рябченко В.А., Малышева Е.В., и др. Оценка состояния проблемы нерегламентированных назначений в педиатрии: результаты опроса педиатров и родителей // *Качественная клиническая практика*. — 2016. — № 4 — С. 63–69. [Mardganieva EA, Ryabchenko VA, Malysheva EV, et al. The problem of off label drug use in pediatrics: pediatricians and parents survey results. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;(4):63–69. (In Russ).]
6. Smith MC, Williamson J, Yaster M, et al. Off-label use of medications in children undergoing sedation and anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;115(5):1148–1154. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182501b04.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. *Хроническая сердечная недостаточность у детей*. Клиническое рекомендации. — М.: ПедиатрЪ; 2016. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detei*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Peditr'; 2016. (In Russ).]
8. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 3 — С. 43–52. [Titova AR, Asetskaia IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(3):43–52. (In Russ).]
9. Ueno K, Tanaka K, Shiokawa M, Horiuchi Y. Age-dependent changes of renal excretion of theophylline in asthmatic children. *Ann Pharmacother*. 2016;28(2):281–282. doi: 10.1177/106002809402800225.
10. Zhou Q, Pan S-d, Zhu L-l, et al. Weight-based dosing in medication use: what should we know? *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:549–560. doi: 10.2147/PPA.S103156.
11. Food and Drug Administration, HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population; availability. Notice. *Fed Regist*. 2000;65(242):78493–78494.
12. Matalova P, Urbanek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metab Rev*. 2016;48(1):70–79. doi: 10.3109/03602532.2015.1135941.
13. Smits A, Annaert P, Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: cross talk between developmental physiology and pharmacology. *Int J Pharm*. 2013;452(1–2):8–13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.035.
14. Shafiq N, Malhotra S, Gautam V, et al. Evaluation of evidence for pharmacokinetics-pharmacodynamics-based dose optimization of antimicrobials for treating Gram-negative infections in neonates. *Indian J Med Res*. 2017;145(3):299–316. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_723_15.
15. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):680–690. doi: 10.1592/phco.29.6.680.
16. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):419–427. doi: 10.1007/s00228-008-0599-y.
17. Latausch L, Freye E. [Pain and opioids in preterm and newborns. (In German).] *Anaesthesist*. 2002;51(4):272–284.
18. *Клиническая фармакология. Учебник* / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 1024 с. [*Klinicheskaya farmakologiya. Uchebnyk*. Ed by Kukes V.G., Sychev D.A. 5th ed. revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ).]
19. Reed MD, Besunder JB. Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(5):1053–1074. doi: 10.1016/S0031-3955(16)36757-8.
20. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):439–452. doi: 10.2165/00003088-199936060-00005.
21. Oesterheld JR. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998;8(3):161–174. doi: 10.1089/cap.1998.8.161.
22. Аткинсон А.Д., Абернети Д.Р., Дэниэлс Ч.И., и др. *Принципы клинической фармакологии*. Пер. с англ. / Под общ. ред. Г.Т. Сухих. — М.: Практическая медицина; 2013. — 530 с. [Atkinson AD, Abernethy DR, Daniels Ch, et al, editors. *Principles of clinical pharmacology*. Translated from English. Ed by G.T. Sukhikh. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 530 p. (In Russ).]
23. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных // *Педиатрическая фармакология*. — 2003. — Т. 1. — № 4 — С. 33–41. [Lukyanova EM. Antibiotic nephrotoxicity in neonates. *Pediatric pharmacology*. 2013;1(4):33–41. (In Russ).]
24. Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3(1):72–91. doi: 10.2165/00003088-197803010-00005.
25. Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine*. 1st ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
26. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002873. doi: 10.1002/14651858.CD002873.
27. Laer S, Elshoff J-P, Meibohm B, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1322–1330. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.061.
28. Cameron JL. Interrelationships between hormones, behavior, and affect during adolescence: understanding hormonal, physical, and brain changes occurring in association with pubertal activation of the reproductive axis. Introduction to part III. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1021(1):110–123. doi: 10.1196/annals.1308.012.
29. Kennedy MJ. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(6):662–673. doi: 10.1038/clpt.2008.202.
30. Donelli MG, Zucchetti M, Robatto A, et al. Pharmacokinetics of HD-MTX in infants, children, and adolescents with non-B acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(3):154–159. doi: 10.1002/mpo.2950240303.
31. Mahmood I. Dosing in children: a critical review of the pharmacokinetic allometric scaling and modelling approaches in paediatric drug development and clinical settings. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(4):327–346. doi: 10.1007/s40262-014-0134-5.
32. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children: a review of different methodologies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):573–587. doi: 10.1517/17425255.2015.1019463.
33. Edginton AN, Shah B, Sevestre M, Momper JD. The integration of allometry and virtual populations to predict clearance and clearance variability in pediatric populations over the age of 6 years. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(8):693–703. doi: 10.1007/s40262-013-0065-6.
34. Xiong Y, Fukuda T, Knibbe CA, Vinks AA. Drug dosing in obese children: challenges and evidence-based strategies. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1417–1438. doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.011.
35. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(3):447–471. doi: 10.1517/17425255.1.3.447.
36. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, et al. Drug dosing and pharmacokinetics in children with obesity: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):678–685. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.132.