

А.С. Колбин^{1, 2}, К.С. Радаева¹¹ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: +7 (812) 338-78-95, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 10.04.2023, принята к печати: 11.08.2023

Дозирование лекарственных средств (ЛС) остается одной из важных проблем современной педиатрии. Недостаточное количество клинических исследований, уязвимые популяции пациентов (недоношенные новорожденные, пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью, дети с избыточной массой тела) и высокий риск полипрагмазии создают дополнительные сложности для практикующих врачей. В настоящем обзоре представлено описание используемых в настоящее время подходов к дозированию ЛС у детей. Показано, что для решения проблем дозирования ЛС принято использовать прогностические модели, учитывающие особенности пациентов младшего возраста. В их числе модели, основанные на физиологии фармакокинетического масштабирования, на данных популяционной фармакокинетики, реальной клинической практики и фармакогенетического тестирования, а также дозирование, основанное на результатах моделирования и симуляции. При этом используют информацию доклинических и клинических исследований с одной или несколькими фармакостатистическими моделями.

Ключевые слова: дети, дозирование, лекарственные средства, популяционная фармакокинетика, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель, клинические исследования, разработка лекарств

Для цитирования: Колбин А.С., Радаева К.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(4):289–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2593>

ВВЕДЕНИЕ

Залогом эффективного и безопасного применения лекарственных средств (ЛС) принято считать в том числе и выбор правильного режима дозирования для отдельного пациента или группы больных. В педиатрии информация по дозированию ЛС может быть получена из клинических исследований с участием детей или после экстраполяции данных клинических исследований у взрослых на педиатрическую популяцию. Клинические исследования проводят в тех случаях, когда полученной во взрослой популяции информации недостаточно или ее получить вообще невозможно: ЛС планируют использовать только по показанию у детей;

известны или предполагаются возрастные особенности эволюции заболевания и ответа на терапию; показана зависимость между концентрацией ЛС в крови и его эффективностью; эффективные концентрации ЛС для детей неизвестны или однозначно не определены [1].

Современная эра исследований ЛС у детей датируется 1997 г., когда в США был принят Закон о модернизации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA) Modernization Act) [2]. Этот закон предоставил производителям ЛС дополнительные 6 мес эксклюзивности данных в качестве вознаграждения за проведение педиатрических клинических исследований

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Kseniya S. Radaeva¹¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches

Drug dosing remains one of the topical issues of modern pediatrics. Insufficient number of clinical studies, vulnerable patient populations (preterm newborns, patients with renal and/or hepatic insufficiency, obesity), and high risk of polypragmasy create additional difficulties for practicing physicians. This review provides description of currently used approaches to drugs dosing in children. It has been shown that prognostic models should be used for solving drugs dosing issues regarding characteristics of young patients. Such models include: physiologically based pharmacokinetic modelling; population pharmacokinetic analysis; model-based precision dosing; modeling and simulation approach; use of real world data; and pharmacogenetic testing-based dosing. These models use information from preclinical and clinical studies with one or more pharmacostatistical models.

Keywords: children, dosing, medications, population pharmacokinetics, physiologically based pharmacokinetic model, clinical studies, drug design

For citation: Kolbin Alexey S., Radaeva Kseniya S. Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):289–297. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2593>

и разработку ЛС (так называемая педиатрическая эксклюзивность) [2, 3]. Опираясь на опыт американских коллег, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency; EMA) также запустило подобные инициативы [4]. В 2002 г. в США был принят Закон о лучших лекарствах для детей (The Best Pharmaceuticals for Children Act; BPCA), который продлевал действие программы поощрения производителей за проведение педиатрических клинических исследований еще на 5 лет [5]. Позднее, в 2003 г., был принят Закон о справедливости в педиатрических исследованиях (The Pediatric Research Equity Act; PREA), в соответствии с которым производители должны были подавать в FDA данные клинических исследований для всех новых ЛС, дозировок и показаний у детей. Кроме того, заявки на регистрацию ЛС должны содержать данные о безопасности и эффективности, а также обоснование режима дозирования и способа применения в каждой педиатрической группе. К тому же закон позволял экстраполировать данные клинических исследований, проведенных на взрослых добровольцах, на педиатрическую популяцию, если они были подтверждены соответствующими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности в педиатрической популяции [6]. В 2007 г. в США был подписан закон о поправках к закону о FDA, продлевающий действие BPCA и PREA [7, 8]. Принятие этих законов значительно ускорило интенсивное развитие в сфере разработки неонатальных и педиатрических ЛС [8, 9]. Так, после 1997 г. общее количество начатых клинических исследований у детей увеличилось почти в 5 раз — с 1388 в 1997 г. до 6189 в 2004 г. По данным FDA, в период с 1997 по конец 2022 г. было проведено 31 292 педиатрических исследования всех фаз, из которых 2328 (7,4%) — с участием новорожденных. Вместе с тем, по данным J.R. Powell и соавт. (2021), информацию по дозированию ЛС у детей включают с 7-летней и более задержкой после утверждения взрослых инструкций [10].

Как уже было отмечено выше, экстраполяция данных, полученных во взрослой популяции, на детей может быть выполнена с использованием фармакометрических методов, разработанных на стыке клинической фармакологии, биостатистики, фармакологии и математического моделирования [3]. Основные характеристики и закономерности происходящих в организме процессов описывают математическими формулами и уравнениями для создания компьютерных моделей, с помощью которых можно имитировать и прогнозировать недостающие необходимые данные. К тому же применение методов фармакометрии, моделирования и симуляции, используемых при выборе критериев включения/невключения в клинические исследования (определение групп пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, выявление факторов, способных влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики), биомаркеров, дозирования ЛС, может повысить эффективность клинических исследований у детей, увеличить вероятность регистрации ЛС регуляторными органами и обеспечить персонализированный подход к подбору доз в отсутствие исследований в особых популяциях пациентов [3].

В настоящее время применяют следующие подходы фармакометрии [3]:

- фармакокинетический анализ (аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование и популяционная фармакокинетика);
- фармакодинамический анализ (оценка степени воздействия, биомаркеров, нежелательных лекарственных реакций);

- моделирование и симуляция (анализ «экспозиция – реакция»);
- экспертная оценка результатов фармакогенетических исследований;
- количественная системная фармакология (идентификация мишеней, определение групп пациентов, отвечающих / не отвечающих на лечение, определение системного ответа на лечение по конечным точкам, оценка прогнозирования ответа на лечение в новых парадигмах дозирования, оценка комбинированной терапии);
- моделирование прогрессирования заболевания;
- моделирование на основе данных реальной клинической практики.

Ниже представлен обзор применения фармакокинетического анализа, подходов моделирования и симуляции, использования результатов фармакогенетических исследований и данных реальной клинической практики.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Аллометрическое масштабирование

Долгое время при выборе дозы в педиатрии использовали метод простого аллометрического линейного масштабирования, основанный на корректировке дозы, используемой у взрослых, путем соотношения размера тела с фармакометрическими параметрами (клиренс креатинина, объем распределения). Данный метод по сей день используется в клинической практике.

Предложено несколько аллометрических подходов к расчету доз для детей.

1. Линейное (изометрическое) масштабирование — расчет дозы осуществляется исходя из массы тела по следующей формуле (правило Кларка) [11]:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \text{ кг}}$$

Подход применим для определенных ЛС при прямом использовании взрослой дозы у детей с пересчетом на килограмм массы тела последних.

2. Нелинейное масштабирование с фиксированной экспонентой — расчет дозы осуществляется с использованием аллометрического коэффициента, равного 0,75 [12]:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \left(\frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \right)^{0,75}$$

Подход основан на законе Клайбера, согласно которому метаболический размер тела (масса метаболически активной ткани, производящей тепло) равен массе организма в степени 3/4. Этот закон изначально был использован для описания межвидовых различий базального метаболизма, но впоследствии стал применяться для описания связи между клиренсом ЛС и массой тела для экстраполяции данных, полученных от взрослых, на детей. В клинической практике указанный подход применим для выбора доз для подростков [13].

3. Нелинейное масштабирование с использованием зависящей от возраста экспоненты:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \left(\frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \right)^x,$$

где x — экспонента.

Для детей в возрасте старше 5 лет величина экспоненты равна 0,75; в возрасте 2–5 лет — 0,9; от 3 мес до 2 лет — 1,0; до 3 мес — 1,1 [14]. Возраст-ориентированный

подход дозирования используют при прогнозировании клиренса малых молекул, таких как парацетамол, морфин и дексмететомидин [15]. Изменение клиренса этих лекарств с возрастом можно объяснить постепенным (в течение первых 12 нед жизни) созреванием клубочков и канальцев почек, а также метаболических систем печени [15, 16]. Возрастной показатель экспоненты может быть использован и для прогнозирования объема распределения малых молекул [17, 18], так как содержание жидкости у новорожденных сравнительно выше, чем у взрослых, и достигает сходных со взрослыми показателей в течение первых недель жизни [15, 17, 18]. Изолированное использование значений возраста или веса пациента может быть обоснованным при описании фармакокинетики в возрасте старше 5 лет, но неприменимым для описания изменений с детства до взрослого возраста, так как возраст и масса тела связаны нелинейно [15, 16].

Традиционный метод аллометрического масштабирования, несмотря на свое широкое применение в клинической практике, имеет определенные недостатки. Так, применение метода линейного масштабирования ограничено у детей в возрасте до 2 лет, так как у детей младшего возраста функция почек и печени остается незрелой, что является причиной более низкой скорости клубочковой фильтрации и относительно низкой активности печеночных ферментов. Функция мембранных транспортеров ЛС также меняется с возрастом. Эти многочисленные физиологические различия между взрослыми и детьми определяют различия и в параметрах фармакокинетики лекарств, поэтому параметры фармакокинетики не могут быть просто линейно масштабированы от взрослых к детям [3, 16]. К тому же существуют состояния, при которых использование только массы или площади поверхности тела для точного прогнозирования распределения лекарств у педиатрических пациентов не представляется возможным, например, при таких патологических состояниях, как анорексия, или при дефиците белка в организме. На данный момент нет консенсуса о том, какой показатель выбрать при проведении аллометрического масштабирования для выбора доз лекарств у детей: 1) переменный — значения клиренса, полученные путем расчета с учетом размер-зависимых данных (вес печени, скорость печеночного кровотока и скорость клубочковой фильтрации) и показателей сыровоточной концентрации белков, гематокрита, показателей клиренса микросомального креатинина, или 2) фиксированный — теоретически высчитанную экспоненту, равную 0,75.

Е.А. Calvier и соавт. (2017), сравнив точность прогнозирования плазменного клиренса ЛС у детей младше 5 лет при применении экспоненты, равной 0,75, и переменного коэффициента, установили, что наибольшая ошибка прогнозирования (почти трехкратная разница в прогнозируемых значениях) наблюдается при использовании фиксированного показателя при прогнозировании клиренса ЛС, выводимых в основном путем почечной фильтрации [17]. Позднее Р. Malik и соавт. (2021) в обзорной работе проанализировали результаты исследований терапевтических белков, в которых была доступна информация о фармакокинетике у взрослых и детей до года после внутривенного введения с дозозависимым клиренсом. Авторы установили, что аллометрическая экспонента, равная 0,75, действительно подходит для характеристики неспецифического клиренса белков у детей в возрасте до 1 года, и пришли к выводу, что не существует достаточно убедительных доказательств в поддержку линейной связи между объемом распределения терапевтических белков и массой

тела [18]. Также было отмечено, что при применении линейных методов аллометрического масштабирования для подбора доз терапевтических белков у детей в возрасте старше 1 года не удается достичь пиковой концентрации ЛС, сопоставимой с таковой у взрослых [18]. Это ведет к увеличению иммуногенности терапевтических белков и потере ответа на терапию из-за образования антител к ним [18]. К тому же при применении метода нелинейного аллометрического масштабирования возрастает риск получения неэффективных доз из-за сложности математических расчетов [3].

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование использует данные об изменениях физиологических процессов (скорости эвакуации содержимого желудка, всасывания веществ в кишечнике, активности изоформ цитохромов печени, зрелости клубочковой и канальцевой систем) в ходе роста и развития организма и учитывает физико-химические характеристики исследуемого ЛС [19]. При этом для создания физиологически обоснованной фармакокинетической модели не учитываются показатели каждого органа и ткани организма. С исследовательской целью фармакокинетическое моделирование применяется при выборе стартовой дозы и режима дозирования, в клинических исследованиях ЛС, фармакокинетика которых зависит от степени развития ферментных систем организма и особенностей всасывания, для определения клиренса терапевтических белков [19]. Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование применяют для расчета дозы у детей с учетом характеристик пациента, которые могут влиять на взаимодействие лекарств (особенности метаболизма, сопутствующие заболевания), а также для прогнозирования межлекарственных взаимодействий. Такие модели стали полезным инструментом в разработке лекарств, особенно при отсутствии необходимых данных об их фармакокинетике [20]. Большинство ЛС, при разработке которых использовали физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование, предназначены для лечения инфекционных, онкологических и неврологических заболеваний. При этом в период с 2012 по 2018 г. количество таких лекарств значительно увеличилось: в 16 раз для инфекционных заболеваний и в 12 раз — для онкологических [20].

Примеры использования физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования для оценки лекарственных взаимодействий в педиатрии единичны. Несмотря на возможность применения физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования для прогнозирования лекарственных взаимодействий у детей, только в одной статье были представлены результаты исследования с участием пациентов в возрасте до 2 лет [21]. Ограниченное применение физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования в исследованиях у детей может быть обусловлено отсутствием данных о лекарственном взаимодействии в этой возрастной группе (в том числе у новорожденных и грудных детей), необходимых для проверки прогнозов фармакокинетического моделирования. На сегодняшний день использование физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования в основном ограничено поиском начальной дозы ЛС для целей клинических исследований, особенно у детей в возрасте до 2 лет [22]. Стандартно сначала создают физиологически обоснованные фармакокинетические модели для взрос-

лых, затем экстраполируют полученные данные на детскую популяцию с коррекцией на зависящие от возраста изменения таких физиологических параметров, как размер, состав, перфузия и функции органов [19]. Указанные изменения учтены в виртуальных педиатрических популяциях, доступных в программных платформах Simcyp (Simcyp Ltd., Великобритания) и PK-Sim (Bayer Technology Services, Германия) [19].

Популяционная фармакокинетика

При популяционном моделировании фармакокинетики ЛС используют нелинейное моделирование фармакокинетических параметров для каждого субъекта (пациента или добровольца) с последующей оценкой их усредненных значений и вариабельности [3]. В ходе популяционного моделирования для получения данных для конкретного пациента применяют средние значения рассчитанных фармакокинетических параметров. Преимуществом данного подхода считают отсутствие необходимости учета физиологических особенностей отдельных индивидуумов. Популяционное моделирование находит свое применение при изучении лекарственных взаимодействий и в педиатрической популяции, что объясняется возможностью анализа разреженных данных с ограниченным числом наблюдений, к тому же преимуществом данного метода является возможность включения в клиническое исследование меньшего количества субъектов. В моделях популяционной фармакокинетики эффект лекарственных взаимодействий может быть включен как категориальная ковариата [22]. Помимо этого, популяционное моделирование используется для определения режима дозирования путем сравнения показателей фармакокинетики детской и взрослой популяций.

Одним из примеров применения популяционной фармакокинетики для индивидуального дозирования в клинической практике у детей является исследование фармакокинетики амикацина, который элиминируется путем клубочковой фильтрации [24]. В модели, созданной для подбора дозы и кратности приема амикацина, были использованы данные о весе ребенка при рождении и постнатальном возрасте — показатели, прямо коррелирующие с величиной клиренса ЛС. Использование этой модели позволило добиться оптимальных пиковых концентраций в 98% случаев и минимальных концентраций ЛС в 90% случаев [24].

Популяционную фармакокинетику также применяют при проведении исследований в педиатрической психиатрии. S. Kalaria и соавт. (2021) показали, что на первом этапе планирования исследований для обоснования экстраполяции на детскую популяцию данных, полученных в исследованиях с участием взрослых, используют оценку сходства развития заболевания [25]. Для проведения указанной оценки применяли механистические модели, а именно нелинейный подход к моделированию смешанных эффектов. Были описаны клинические исходы (обострение шизофрении, маниакальный или смешанный эпизод, связанный с биполярным расстройством типа I) и характеристики ранее проведенных исследований (место проведения, статус госпитализации, первый эпизод обострения, предшествующее применение антипсихотических ЛС, сопутствующие психиатрические расстройства и быстрая цикличность при биполярном аффективном расстройстве типа I). В результате было установлено, что оптимизированная «взрослая» модель может быть использована для прогнозирования ответа на лечение педиатрических пациентов [25].

МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ

Анализ «экспозиция – реакция»

При выборе режима дозирования возникает необходимость анализа развития дозозависимых эффектов ЛС. Существующие методы оценки зависимости «экспозиция – реакция» («экспозиция» здесь в значении «доза ЛС») и расчета среднееффективной дозы предполагают формирование базы данных, включающей пары показателей — действующих на однородные группы доз и частоты эффектов. Для оценки зависимости «доза – эффект» и для поиска среднееффективной дозы используют способ Спирмена – Кербера, метод Рида и Менча, пробит-метод и регрессионный анализ [26].

Анализ «экспозиция – реакция» применяют у детей с почечной недостаточностью, основываясь в расчетах на информации о почечной недостаточности у взрослых [25]. Однако различия в классификации степеней почечной недостаточности у детей и взрослых усложняют создание моделей в связи с отсутствием универсальной стратификации тяжести заболевания. Для решения этой проблемы применяют расчет скорости клубочковой фильтрации с поправкой на площадь поверхности тела и использование данных фармакокинетики, полученных в исследованиях у взрослых пациентов [27]. Примером является применение формулы Шварца у детей в возрасте до 12 лет, в соответствии с которой вместо массы тела учитывают площадь поверхности тела [27]. К тому же для прогнозирования клиренса ЛС и экстраполяции данных от взрослых необходимо учитывать такие биомаркеры, как цистатин С и сывороточный креатинин [27].

Анализ «экспозиция – реакция» также используют в детской психиатрии. Однако применение этого подхода имеет ограничение — малочисленность данных соответствующих клинических исследований. В упомянутой ранее работе S. Kalaria и соавт. (2021) также было обнаружено, что у детей по сравнению со взрослыми выше риск развития кардиометаболических и гормональных нарушений, что может быть обусловлено процессами развития организма, отсутствием или ограниченным опытом приема антипсихотиков [25]. С целью оценки риска развития нежелательных реакций S. Kalaria и соавт. были проанализированы данные исследований нейролептиков, одобренных FDA. Установлено, что отношение относительного риска развития нежелательных реакций, таких как набор веса, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гиперпролактинемия, было одинаковыми у детей, ранее не получавших нейролептики и получавших такое лечение, независимо от показаний. К тому же на основании данных исследований было установлено, что в ходе долгосрочных исследований не было обнаружено новых данных, подтверждающих безопасность применения ЛС, которые не были бы установлены в ходе краткосрочных исследований [25].

Для оценки сходства зависимости «экспозиция – реакция» у детей и взрослых может быть использована парадигма наименьшей эффективности (эффективность исследуемого ЛС не ниже эффективности известного компаратора (препарата сравнения) и не превышает заранее установленный уровень).

Q. Zhang и соавт. (2021) проанализировали данные опубликованной литературы и отчетов FDA за 18 лет (с 1998 по 2016 г.), в которых считали, что взаимосвязь «экспозиция – реакция» у взрослых и детей была сходной. Во всех случаях в литературе для оценки был применен логистический регрессионный анализ с использованием объединенных данных по педиатрическим и взрослым пациентам с сопоставлением полной кривой «экспозиция – реакция» [28]. Для определения предела наимень-

шей эффективности (запланированная величина, на которую эффективность исследуемого ЛС может быть ниже препарата сравнения) авторами использовалась линейная регрессионная модель «экспозиция – реакция», а для тестирования наименьшей эффективности — байесовские модели и метод бутстрэп в трех экспозициях (при 10, 50 и 90-м перцентилях диапазона экспозиций доз, разрешенных у взрослых). В результате анализа авторами было обнаружено, что 7 из 8 лекарственных препаратов, для которых ранее было установлено сходство зависимости «экспозиция – реакция» у детей и взрослых, не соответствовали критериям наименьшей эффективности, что было обусловлено ограниченным размером выборки в педиатрических исследованиях. Q. Zhang и соавт. пришли к выводу, что парадигму наименьшей эффективности с использованием байесовских моделей или метода бутстрэп можно считать лучшим подходом для оценки сходства «экспозиции – реакции» между педиатрической и взрослой популяциями, нежели стандартные (линейные) методы, так как эти подходы позволяют оценивать сходство в определенном диапазоне воздействия, не прибегая к анализу полной кривой «экспозиция – реакция». В результате может потребоваться меньший размер выборки и не требуется сбор данных о плацебо [28].

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармакогеномика изучает генетическую основу межиндивидуальных различий чувствительности к ЛС, эффективности и токсичности ЛС [3]. Использование знаний фармакогеномики в клинической практике ускорило с ростом доступности генетического тестирования и появлением рекомендаций по дозированию ЛС в зависимости от генетических особенностей пациента. Разработка последних ведется в рамках нескольких проектов: Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPIC, <https://cpicpgx.org/>), База данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledge Base; PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>), Сеть фармакогеномных исследований (Pharmacogenomic Research Network; PGRN, <https://pgrn.org/>), проект Каталог полногеномных исследований ассоциаций (GWAS (genome-wide association studies) Catalog, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) и проект BabySeq (рандомизированное исследование, которое изучает медицинские, поведенческие и экономические преимущества интеграции геномного секвенирования в уход за здоровыми и больными новорожденными, <https://www.babyseqproject.org/>).

Лекарственные препараты с действующими рекомендациями по дозированию, основанными на данных фармакогенетического тестирования, широко используются в педиатрической практике. Так, в исследовании, проведенном L.V. Ramsey и соавт., показано, что по крайней мере одно ЛС, рекомендованное Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики для назначения с учетом генетических особенностей пациента, получали 8–11 тыс. на 100 тыс. педиатрических пациентов [29]. По нашему мнению, педиатрические пациенты имеют высокую вероятность получить пользу от основанного на данных по фармакогеномике дозирования. Упомянутый Консорциум включает раздел по педиатрии в каждое из своих клинических руководств, а некоторые руководства содержат отдельные рекомендации для детей и взрослых [3].

Одним из ранних примеров применения в педиатрической практике фармакогенетических ассоциаций являются гены тиопуриновой S-метилтрансферазы

(thiopurine methyltransferase) *TPMT* и нудикс-гидролазы 15 (nudix hydrolase 15) *NUDT15*. Некоторые генетические варианты этих генов ассоциированы с потерей функции генов *TPMT* и *NUDT15*, что ведет к замедлению инактивации и повышению концентрации активных метаболитов лекарств — производных тиопуринов [30]. В результате у детей снижается переносимая доза этих ЛС и возрастает риск развития тяжелых нежелательных реакций, таких как миелосупрессия и гепатотоксичность [28]. Индивидуализация дозы тиопуринов на основе данных генотипирования у пациентов с генетическими вариантами генов *TPMT* и *NUDT15*, ассоциированными со снижением или полной потерей функции соответствующих ферментов (у промежуточных и медленных метаболитозависимой токсичности без влияния на противолейкемическую эффективность [31].

Другой пример — фермент CYP2D6 системы цитохрома P450, участвующий в биоактивации кодеина. Было обнаружено, что применение стандартных доз кодеина в группе ультрабыстрых метаболитозависимых ведет к передозировке и смерти [32]. Следовательно, генотипирование CYP2D6 может быть использовано для подбора доз с целью безопасного и эффективного применения кодеина. В раннем неонатальном периоде можно не выявлять значительных различий в метаболизме ЛС ввиду нефункционирования аллелей, участвующих в синтезе фермента [32]. По мере увеличения экспрессии гена влияние генотипа на фенотип становится заметным. Так, R. Ward и соавт. (2010) обнаружили изменение с возрастом метаболизма пантопразола под действием CYP2C19 у новорожденных и грудных детей [33]. Вместе с тем известно, что активация синтеза отдельных цитохромов происходит нелинейно. В частности, первый пик активности CYP2C19 приходится на первую неделю жизни новорожденного, после чего в течение первых 20 нед постнатальной жизни активность фермента остается на низком уровне, как и клиренс ЛС, метаболизируемых этим ферментом [33]. В случае CYP2D6 связь генотипа с фенотипом данной изоформы обнаруживается уже через 2 нед после рождения [33], тогда как для других изоформ CYP требуется больше времени для полного проявления их эффекта [33]. В отличие от цитохромов, активность тиопуриновой S-метилтрансферазы имеет постоянный характер, поэтому экстраполяция данных о гене *TPMT*, полученных в клинических исследованиях с участием взрослых, целесообразнее. Если вариант гена *CYP2C19* ассоциирован с полным отсутствием синтеза или синтезом каталитически неактивного фермента, влияние на фармакокинетику пантопразола в раннем возрасте трудно установить, основываясь только на анализе фармакокинетических показателей, так как в первые 8 нед жизни активность этого фермента низкая и составляет порядка 12–15% от таковой у взрослых [33]. И только при увеличении экспрессии генов цитохромов разница в фенотипах станет заметной [33]. В случаях с CYP1A2, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4/5, когда экспрессия гена у детей выше, чем у взрослых, связь генетических вариантов с потерей функции фермента может быть более выраженной. Если же генетический вариант вызывает лишь незначительное снижение функции, повышенная экспрессия гена у детей способна маскировать различия, которые в противном случае наблюдались бы у взрослых [33].

В завершение важно отметить, что при генетическом прогнозировании переносимости ЛС необходимо учитывать действие и негенетических факторов, таких как зрелость процессов почечной элиминации [30]. Кроме

того, применение в педиатрической практике фармакогенетических подходов к дозированию ЛС ограничено малочисленностью исследовательских данных. Как следствие, ряд клинических рекомендаций по фармакогенетическому дозированию не могут широко использоваться в клинической практике или должны применяться с осторожностью [3, 30].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Прецизионное дозирование ЛС и определение потенциальной пользы/риска применения лекарственного препарата могут быть выполнены на основе данных реальной клинической практики [34, 35]. Последние — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников [35]. С этой целью необходимо создать и поддерживать в актуальном состоянии электронные базы данных, обеспечив вместе с этим непрерывный доступ к ним клиницистов. В настоящее время идут разработка и внедрение различных инструментов для поддержки функционирования систем хранения и обработки данных. На основе этих систем уже действуют алгоритмы дозирования ЛС у детей.

Одна из таких систем — Insight Rx Nova (Insight Rx, Inc., США) — интегрированный в электронные истории болезни калькулятор для расчета доз ЛС. Система разработана для дозирования ванкомицина, но в последующем была расширена и в настоящее время включает в себя пакеты для расчета доз для более чем 100 других ЛС.

Еще одна система — PrecisePK (PrecisePK, США) — включает в себя базу данных клинических рекомендаций и позволяет строить лекарственные модели расчета доз для различных популяций пациентов, в том числе уязвимых групп, с использованием байесовского метода.

Система Best Dose (The Laboratory of Applied Pharmacokinetics (LAPK), США) разработана для создания индивидуального режима дозирования на основе непараметрической множественной модели.

Разработка систем поддержки принятия клинических решений на основе программ, использующих данные реальной клинической практики, актуальна и для персонализации траектории лечения [36, 37]. Реализация таких моделей в виде программного обеспечения с понятным интерфейсом позволяет проводить фармакометрический анализ, не требуя от клиницистов обширных знаний в этой области. В результате могут быть достигнуты терапевтические цели, недостижимые при традиционном фиксированном или стратифицированном дозировании, когда одну дозу рекомендуют для широкого круга пациентов [37].

Пример такого программного обеспечения — Luv (Pumas-Al, США) — система поддержки принятия решений для применения ЛС у детей и взрослых, которая использует данные клинических исследований и записи электронных медицинских карт (ЭМК) миллионов пациентов для разработки алгоритмов дозирования. После ввода данных о пациенте (показание к назначению ЛС, возраст, масса тела, рост, пол, уровень креатинина) и фармакокинетических переменных (целевая пиковая и минимальная концентрации) система предоставляет оценки клиренса и объема распределения ЛС для пациента, предлагает режим дозирования с указанием вероятности достижения целевой концентрации AUC (Area Under the Curve — площадь под кривой). После подтверждения рекомендованного режима дозирования система составляет график, визуализирующий профиль кривой «концентрация – время» предложенной дозировки, а так-

же график дозирования. P. Jarugula и соавт. [37] был проведен ретроспективный анализ эффективности работы этой системы. Показано, что более персонализированный подход в 37% приводил к снижению общей суточной дозы, так как фактические дозы в больнице приводили к концентрации выше целевого диапазона. В целом рекомендованная Luv начальная доза была ниже.

Для использования на постоянной основе компьютерных программ с установленными в них фармакометрическими моделями требуются финансовое участие и нормативная поддержка со стороны государства с целью развития технологий и обучения персонала работе в новых информационных системах. Также необходимы исследования эффективности и безопасности этих систем [36, 37].

Важным источником информации для точного дозирования ЛС являются ЭМК — совокупность электронных персональных медицинских записей, собираемых, хранящихся и используемых в рамках одной медицинской организации [38]. Использование ЭМК резко возросло в последние годы [39], они доступны во многих странах мира и скоро станут универсальным средством сбора и хранения данных пациентов. Доступность ЭМК упростила сбор данных, обеспечила легкий доступ к большому количеству сведений о здоровье пациентов и показателях фармакокинетики при гораздо меньших затратах в сравнении с контролируемыми клиническими испытаниями [40]. Тем не менее, использование данных ЭМК сопровождается рядом проблем, связанных с большим количеством данных и переменных, которые необходимо проанализировать для обеспечения точности, качества и полноты сведений. Соответственно некачественные и неполные данные могут стать причиной принятия неверных решений, связанных с дозированием ЛС у пациентов с редкими заболеваниями. Важным ограничением использования данных электронных карт является высокий риск систематической ошибки, связанной с выбором доз на основе мнения врача и его клинического опыта, что может приводить к недостижению целевых эффективных концентраций в плазме крови или, наоборот, к достижению токсических концентраций. Таким образом, подобрать эффективные и безопасные дозы ЛС на основании реальных данных по-прежнему потенциально проблематично, поскольку трудно контролировать влияние вмешивающихся факторов [40]. Вместе с тем данные ЭМК особенно полезны при необходимости оценки эффективности и безопасности ЛС при лечении редких болезней [38].

МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В 2021 г. клиническими фармакологами из Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA (Center for Drug Evaluation and Research, США) был проведен анализ применения фармакометрических подходов в программах разработки педиатрических ЛС с 2012 по 2020 г. [41]. Установлено, что стандартные подходы к выбору стратегии дозирования ЛС (аллометрическое масштабирование) по-прежнему остаются основными при разработке педиатрических ЛС и применяются почти в 50% случаев. Только в 7% для выбора начальной дозы использовались подходы моделирования и симуляции. При этом в США текущий уровень одобрения ЛС, изученных в педиатрических исследованиях, является обнадеживающим (из 275 программ разработки ЛС для детей, поданных в FDA, были зарегистрированы 210). Однако каждое четвертое исследование заканчивалось добровольным отказом от подачи документов на регистрацию

ЛС или отказом в регистрации регуляторными органами. В этой связи целью будущих педиатрических исследований вопросов дозирования ЛС может стать создание единого алгоритма для выбора метода моделирования с целью снижения риска неудач разработки ЛС по причине неверно подобранных доз [41].

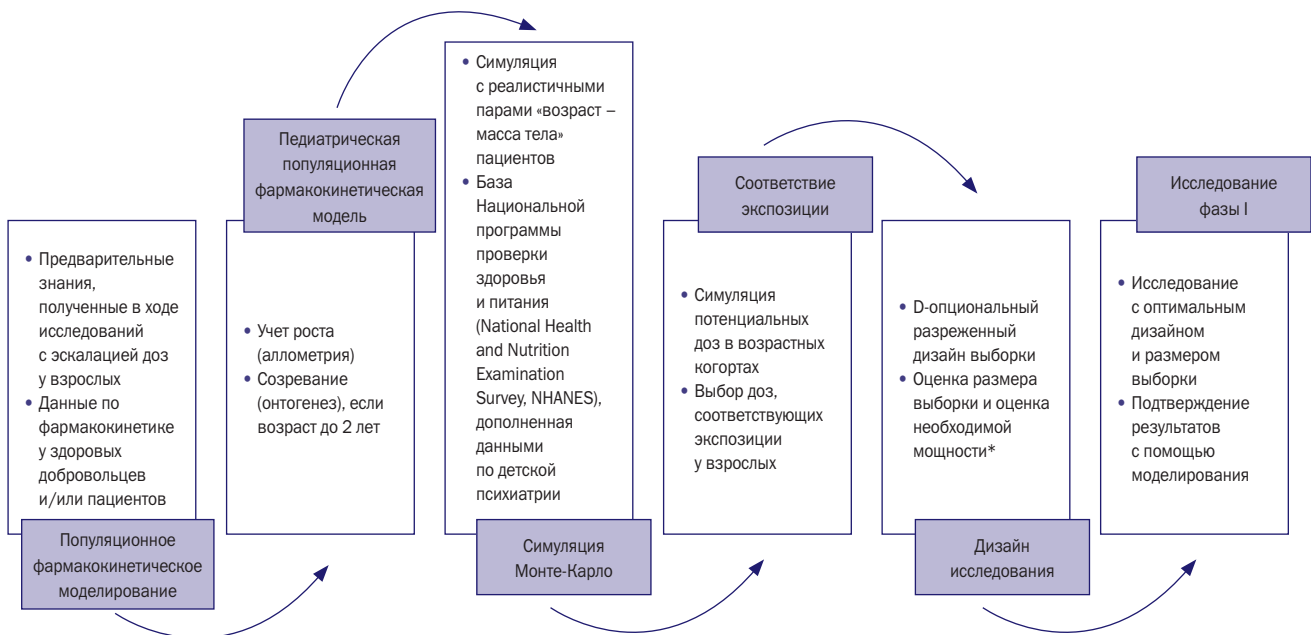
При этом моделирование может помочь при создании программ разработки ЛС для детей. Так, в зависимости от типа исходных данных, доступных для анализа, и поставленной цели может быть выбран тот или иной фармакометрический подход. Например, моделирование и симуляция (данный термин в международной литературе объединяет все перечисленные ранее модели) используются для принятия решения об осуществимости педиатрической рецептуры или первоначальной прогнозируемой дозе при применении впервые на людях или впервые на пациентах. Физиологически обоснованные фармакокинетические модели используют для анализа биофармацевтических данных (например, физико-фармацевтических свойств ЛС), предрегистрационных данных, при валида-

ции цели и выборе молекул-кандидатов для клинических исследований. В фармакокинетических моделях используются данные о фармакокинетике ЛС при проведении клинических исследований в популяции здоровых взрослых добровольцев для принятия решения о возможности применения ЛС в педиатрической популяции и выборе первоначальной прогнозируемой дозы при применении впервые на людях или впервые на пациентах [41, 42].

В настоящее время фармакометрические модели применяют при планировании фазы I клинических исследований ЛС у детей и подростков. A. Vinks и соавт. (2021) в своей работе рассматривали применение методов моделирования и симуляции для подбора дозы и определения дизайна на примере фазы I фармакокинетического исследования ингаляционного локсапина у детей (см. рисунок) [42]. Результаты показали, что общая экспозиция локсапина соответствовала прогнозам, полученным при моделировании исследования. Данный пример демонстрирует, что подходы моделирования и симуляции могут помочь в определении безопасных и эффективных

Рисунок. Использование фармакометрических моделей при планировании фазы I исследования ингаляционного локсапина у детей и подростков (адаптировано из [42] с изменениями)

Figure. Use of pharmacometric models in the phase I planning of inhaled loxapine study in children and adolescents (adapted from [42] with changes)



Примечание. D-опциональный разреженный дизайн выборки — модель линейной оптимизации, базирующаяся на выбранном критерии оптимальности. Критерий оптимальности приводит к минимизации обобщенной дисперсии оценок параметров для заданной модели. При планировании исследования локсапина был проведен анализ D-оптимального дизайна с использованием программы WinPOPT версии 1.2 (WinPOPT Development Team, Новая Зеландия). D-оптимальный дизайн проводился со следующими ограничениями: все пробы должны были отбираться в течение 12 ч после приема препарата, дополнительные пробы — через 24 и/или 48 ч после приема, самое раннее время отбора проб — 1 мин после введения препарата, а с 1-й по 3-ю мин допускалась только одна проба. Количество точек отбора проб было установлено на уровне 7. <*> — для определения необходимого количества пациентов, требуемого для педиатрического исследования фармакокинетике, был проведен анализ мощности статистических критериев с критерием мощности 80%, были протестированы различные сценарии-кандидаты на размер выборки с помощью процедуры моделирования и подгонки.

Источник: Vinks A. и соавт., 2021.

Note. D-optimal sparse sampling design is linear optimization model based on the selected optimality criteria. The optimality criterion results in minimizing the generalized variance of parameters for the assumed model. D-optimal design via WinPOPT version 1.2 (WinPOPT Development Team, New Zealand) was conducted while planning the loxapine study. D-optimal design was conducted with the following limitations: all tests were performed within 12 hours after drug administration, additional tests — 24 and/or 48 hours after drug administration, the earliest testing time was 1 minute after administration, and only one sample was allowed from the 1st to the 3rd minutes. The number of cutoff points was set at 7. <*> — power analysis of statistical criteria with a power criterion of 80% was carried out to determine the required number of patients for pediatric pharmacokinetic study. Various scenarios for sample size were tested via modelling and fitting procedure.

Source: Vinks A. et al., 2021.

доз и диапазонов доз у детей и подростков при планировании клинических исследований [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для целого ряда заболеваний успех лечения напрямую зависит от выбора оптимального режима дозирования ЛС. Обеспечить правильность такого выбора можно с учетом физиологических, патофизиологических и онтогенетических особенностей пациентов, а также фармакокинетических характеристик ЛС. Однако правильный выбор дозы остается трудной задачей для медицинских работников, прежде всего врачей-педиатров. На этом фоне, по данным анализа, проведенного Л.С. Намазовой-Барановой и соавт. (2010, 2022) существует выраженный дефицит клинически доказанных данных по применению ЛС в педиатрической практике [7, 8]. Литература по клинической фармакологии содержит множество научно обоснованных рекомендаций по дозированию с использованием различных формул и коэффициентов, принципов экстраполяции и фармакометрии. Несмотря на большое количество методов фармакометрии для определения режима дозирования у детей, простое аллометрическое масштабирование по-прежнему остается самым часто используемым методом и находит свое применения в различных областях

педиатрической практики, в том числе при подборе доз ЛС для детей. Этот упрощенный подход не всегда точен. При этом, назначая лекарственные препараты пациентам любой возрастной группы, необходимо учитывать, что «средняя доза» не обязательно является оптимальной дозой для конкретного пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Колбин

<https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

К.С. Радаева

<https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ICH Harmonised Guideline Pediatric Extrapolation E11A ICH Consensus Guideline. 2022. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf. Accessed on July 22, 2023.
2. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997: Text S.830. 105th Congress (1997-1998). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/105th-congress/senate-bill/830/text>. Accessed on July 22, 2023.
3. Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 288 с. [Kolbin AS. *Klinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov*: Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ.)]
4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Evaluations Unit. Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. EMEA/27164/98 Rev. 1. London, 30 July 1998. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-experts-round-table-difficulties-related-use-new-medicinal-products-children-held-18-december_en.pdf. Accessed on July 22, 2023.
5. Best Pharmaceuticals for Children Act. Summary: Text S.3452. 107th Congress (2001-2002). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/107th-congress/senate-bill/1789/text>. Accessed on July 22, 2023.
6. Pediatric Research Equity Act of 2003: Text S.650. 108th Congress (2003-2004). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/108th-congress/senate-bill/650/text>. Accessed on July 22, 2023.
7. Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н., Баранов А.А. Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):61–71. <https://doi.org/10.15690/10.15690/pf.v19i1.2375> [Namazova-Baranova L.S., Sadeqi N., Baranov A.A. Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):61–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/10.15690/pf.v19i1.2375>]
8. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7(1):6–14. [Zavidova S., Namazova-Baranova L., Topolyanskaya S. CLINICAL TRIALS OF DRUGS IN PEDIATRICS: PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14.]
9. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S7–S8. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1888>
10. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(1):65–72. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1923>
11. Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci*. 2005;13(2):114–119. doi: <https://doi.org/10.1590/s1678-77572005000200004>
12. van Rongen A, Krekels EH, Calvier EA, et al. An Update on the Use of Allometric and Other Scaling Methods to Scale Drug Clearance in Children: Towards Decision Tables. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(2):99–113. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.2027907>
13. Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):926–932. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
14. Tegenge MA, Mahmood I. Age- and Bodyweight-dependent Allometric Exponent Model for Scaling Clearance and Maintenance Dose of Theophylline From Neonates to Adults. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):635–641. doi: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000543>
15. Holford N. Dosing in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87(3):367–370. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.262>
16. Johnson TN, Ke AB. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Allometric Scaling in Pediatric Drug Development: Where Do We Draw the Line? *J Clin Pharmacol*. 2021;61 (Suppl 1):S83–S93. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1834>
17. Calvier EA, Krekels EH, Väitalo PA, et al. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade? *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(3):273–285. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0436-x>
18. Malik PRV, Temrikar ZH, Chelle P, et al. Pediatric Dose Selection for Therapeutic Proteins. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S193–S206. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1829>
19. Mahmood I, Tegenge MA. Spreadsheet-Based Minimal Physiological Models for the Prediction of Clearance of Therapeutic Proteins in Pediatric Patients. *J Clin Pharmacol*. 2021;61 (Suppl 1):S108–S116. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1846>
20. Perry C, Davis G, Conner TM, Zhang T. Utilization of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Clinical Pharmacology and

- Therapeutics: an Overview. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(3):71–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00212-x>
21. Salerno SN, Edginton A, Gerhart JG, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling characterizes the CYP3A-mediated drug-drug interaction between fluconazole and sildenafil in infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):253–262. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1990>
22. Grimstein M, Yang Y, Zhang X, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Science: An Update From the U.S. Food and Drug Administration's Office of Clinical Pharmacology. *J Pharm Sci.* 2019;108(1):21–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.033>
23. Gonzalez D, Sinha J. Pediatric Drug-Drug Interaction Evaluation: Drug, Patient Population, and Methodological Considerations. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S175–S187. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1881>
24. Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K. The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates. *Exp Opin Drug Metabol Toxicol.* 2017;13(2):157–166. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234606>
25. Kalaria SN, Farchione TR, Upoor R, et al. Extrapolation of Efficacy and Dose Selection in Pediatrics: A Case Example of Atypical Antipsychotics in Adolescents With Schizophrenia and Bipolar I Disorder. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S117–S124. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1836>
26. Тихов М.С., Шкилева К.Н. Модифицированный метод оценивания Рида и Менча в зависимости доза-эффект // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Прикладная математика.* — 2019. — № 4. — С. 5–26. — doi: <https://doi.org/10.26456/vtppmk543> [Tikhov MS, Shkileva KN. A modified Reed-Muench method of estimation in dose-effect relationship. *Vestnik TvGU. Seriya: Prikladnaya Matematika = Herald of Tver State University Series: Applied Mathematics.* 2019;(4):5–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26456/vtppmk543>]
27. Khurana M. Renal Impairment in Pediatric Patients: Current Approaches to Drug Dosing. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S161–S164. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1908>
28. Zhang Q, Travis J, Rothwell R, et al. Applying the Noninferiority Paradigm to Assess Exposure-Response Similarity and Dose Between Pediatric and Adult Patients. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(S1):S165–S174. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1885>
29. Ramsey LB, Brown JT, Vear SI, et al. Gene-Based Dose Optimization in Children. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:311–331. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023459>
30. Hoshitsuki K, Fernandez CA, Yang JJ. Pharmacogenomics for Drug Dosing in Children: Current Use, Knowledge, and Gaps. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(S1):S188–S192. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1891>
31. Relling MV, Pui CH, Cheng C, Evans WE. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(2):843–844. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3379>
32. Hahn D, Fukuda T, Euteneuer JC, et al. Influence of MRP3 Genetics and Hepatic Expression Ontogeny for Morphine Disposition in Neonatal and Pediatric Patients. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(8):992–998. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1592>
33. Ward RM, Tammara B, Sullivan SE, et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):555–561. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0811-8>
34. Хохлов А.Л., Сычев Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации // *Пациентоориентированная медицина и фармация.* — 2023. — Т. 1. — № 1. — С. 1–4. — doi: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001> [Khokhlov AL, Sychev DA. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy.* 2023;1(1):1–4. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001>]
35. Решение Совета ЕЭК от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Eurasian Economic Commission Council dated March 17, 2022 No. 36 “O vnesenii izmenenii v Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya”. (In Russ).]
36. Barrett JS, Barrett RF, Vinks AA. Status Toward the Implementation of Precision Dosing in Children. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl1):S36–S51. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1830>
37. Jarugula P, Scott S, Ivaturi V, et al. Understanding the Role of Pharmacometrics-Based Clinical Decision Support Systems in Pediatric Patient Management: A Case Study Using Lyy Software. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S125–S132. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1892>
38. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. и др. Исследования реальной клинической практики / под ред. А.С. Колбина. — М.: Издательство ОКИ; Буки Веди; 2020. — 208 с. [Kolbin AS, Belousov D.Yu, Zyryanov SK, et al. *Issledovaniya real'noi klinicheskoi praktiki.* Kolbin AS, ed. Moscow: Izdatel'stvo OKI; Buki Vedi; 2020. 208 p. (In Russ).]
39. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* — 2022. — Т. 2. — № 2. — С. 8–20. — doi: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13> [Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(2):8–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13>]
40. van den Anker J, Allegaert K. Considerations for Drug Dosing in Premature Infants. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S141–S151. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1884>
41. Green FG, Park K, Burckart GJ. Methods Used for Pediatric Dose Selection in Drug Development Programs Submitted to the US FDA 2012–2020. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S28–S35. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1853>
42. Vinks AA, Barrett JS. Model-Informed Pediatric Drug Development: Application of Pharmacometrics to Define the Right Dose for Children. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S52–S59. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1841>