

## МЕДИЦИНА ЗА ДЕЦУ: ЕВРОПСКА ИНИЦИЈАТИВА ЗА РЕГУЛИСАЊЕ НОВИХ ЛЕКОВА И КЛИНИЧКИХ СТУДИЈА

Зорица ЖИВКОВИЋ

Центар за дечје плућне болести и туберкулозу,  
Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

У последње две године врло интензивно се развија област позната под називом „медицина за децу”, која је посебно значајна за професионални круг лекара специјалиста, родитеља, али и политичара и високих званичника Европске Уније и њених саставних органа (Европска комисија за здравство, Европски савет). Основна идеја је да се суштински промени однос према деци, као најосетљивијим члановима друштва, те је и област добила назив „медицина за децу”, а не „медицина код деце” (енгл. *Medicine for Children vs. Medicine in Children*). У кратком саопштењу представиће се нацрт и идеја новог европског закона о примени лекова за децу, извођењу клиничких истраживања у која су укључена деца и обавезном укључивању у међународну мрежу научних стручњака, клиничких центара који испитивања могу да изводе и регистар клиничких студија које су урађене или су у току.

**Кључне речи:** деца; лекови; клиничко испитивање

### УВОД

Године 2006. у Европском парламенту, Европском савету и Комисији за здравље разматрало се увођење нових закона о примени лекова у дечјем узрасту, извођењу клиничких истраживања и испитивањима лекова код деце. Иницијатива је потекла од лекара који су национални представници у Европском парламенту због потребе да се на европском нивоу поставе закони о примени лекова за децу. Наиме, познато је да 50-90% лекова који се свакодневно преписују за лечење деце (као што су антипиретици, краткоделујући бета-2 агонисти) немају „дозволу” за примену у педијатријској популацији јер клиничка истраживања о оптималним дозама, ефикасности и евентуалним нежељеним ефектима никада нису рађена [1]. Ризици који се у таквој ситуацији могу јавити су: а) могућност да настану тешки нежељени ефекти, па чак и смрт, услед примене прекомерне дозе; б) примена недовољне дозе; в) слаба ефикасност лека; и г) недостатак података о примени врло важних лекова (хемиотерапеутици, антиреуматици, антибиотици) [2]. Нежељени ефекти лекова који се јављају код одраслих болесника много су штетнији за децу, а најбољи пример су инхалаторни кортикостероиди, који, ако се неадекватно примењују, могу имати утицаја на раст детета [3]. С друге стране, велике су разлике и у испољавању болести код деце и код одраслих особа. Астма је код одраслих особа хронична запаљенска болест, док се код деце, нарочито предшколског узраста, може фенотипски испољити као понављани догађаји бронхоопструкције, али без хроничног запаљења и без позитивног одговора на инхалаторне кортикостероиде [4].

Постоји неколико разлога за недостатак темељних анализа фармаколошких препарата који се примењују у лечењу деце. Најпре, има много дечјих боле-

сти које пролазе током раста и одрастања, док су болести одраслих особа у много већој мери хроничне, с тенденцијом погоршавања током живота. На тај начин је примена лекова за одрасле много већа, а економски ефекат значајнији. Значи, деца „троше” мање лекова и мање новца, па фармацеутске компаније немају интереса да финансирају истраживања те врсте. Друго, етичке норме за извођење истраживања чији би испитаници била деца су врло строге (на пример, тзв. плацебо студије нису препоручљиве). Увек је осетљиво питање: како добити сагласност за извођење клиничког испитивања лека од некога ко законски нема право да да сагласност, а то су, у овом случају, малолетна лица. Треће, практичне тешкоће за извођење клиничког испитивања код деце везане су за специфичност раста и развоја детета. Фармакокинетика лекова од доба новорођенчета до адолесцентног узраста се разликује, што значи да је дејство једног истог препарата потребно испитати код деце различитог узраста [5-7].

### ПЕДИЈАТРИЈСКА СЕКЦИЈА УНИЈЕ ЕВРОПСКИХ СПЕЦИЈАЛИСТА

На годишњем састанку Педијатријске секције Уније европских специјалиста (*UEMS*), односно Европске педијатријске академије (*European Academy of Pediatrics – EAP*) децембра 2006. године у Бриселу, представник Европског парламента др Петер Лизе (*Peter Liese*) из Немачке представио је пројекат нових регулација на европском нивоу. На том састанку је изјавио: „Сваки нови лек мора се испитати и за примену код деце, тако да ће сваки нови лек (препарат, патент) каснити са излажењем на тржиште дозвољених шест месеци због ових допунских тестова.” Осим тога, нова регулатива подразумева и закон о обележавању ле-

кова намењених деци (на пример, обавезно је навести да ли мултивитамишки препарат садржи шећер, како деца која често добијају додаток с витаминима не би узимала превише шећера).

Према узору који даје Америчка агенција за примену хране и лекова (*American Food and Drug Administration – FDA*) [8], Европска комисија је увела нове законе о лековима за децу и организовала посебна надзорна тела и органе који на европском нивоу морају примењивати и пратити уведене законе. Европски педијатријски комитет је једно од тих тела, а чине га представници свих земаља Европске Уније, као и представници европских професионалних организација и представници организација родитеља. Функције новог европског педијатријског комитета су: а) научна процена сваког плана испитивања лекова за децу; б) надзор клиничког испитивања и контрола сваког поступка током клиничког испитивања лека; в) бележење нежељених ефеката и извођење посебних поступака у случају да се нежељени ефекти јаве (укључујући и ревизију клиничког испитивања); г) контрола примене етичких принципа током испитивања; и д) развијање мреже научних стручњака, клиничких центара и клиничких студија које се изводе или су завршене на европском нивоу [9, 10]. Циљ наведених активности јесте да се добије што више поузданих информација о примени лекова код деце, које ће користити и лекари и родитељима, који деци треба да пруже неопходну сигурност [11]. Адекватно испитани лекови ће бити означени плавим латиничним словом „П” окруженим жутим звездицама, што је потврда потпуне транспарентности одређеног производа.

### БУДУЋНОСТ КЛИНИЧКИХ ИСТРАЖИВАЊА У ПЕДИЈАТРИЈИ

Намере Европске комисије према деци су очигледно позитивне и поступак увођења нових закона је суштински помоћ и заштита, како лекара, тако и болесника. Међутим, интерес фармацеутских компанија је нешто другачији. Извођење допунских истраживања која би обухватила децу као испитанике ће бити скупо не само са финансијског становишта, већ и времена и задржавања даљег терапијског напретка, али је такође јасно да Европска Унија (како је наведено у Програму будућих пројеката и истраживања, тзв. *Framework 7*) неће подржати, нити охрабрити било каква даља истраживања ако не укључују и тзв. педијатријски фармакотерапијски пројекат. Неминовно се поставља питање ко ће урадити сав тај посао чак и да се средства обезбеде.

На састанку Европске медицинске агенције (*EMA*) који је одржан пролетом позвани делегати (представници европских научних и професионалних удружења) су упознати са системом организовања европских институција, професионалних и других удружења који ће бити одговорни за израду листе научних

стручњака, тимова и установа (*Centers of Excellences*). Европска удружења лекара имају промотивну улогу у примени ове иницијативе, а временом ће, преко својих посебних комисија, обезбедити интеракцију лекара, потенцијалних центара и институција које предлажу клиничка испитивања. Наш национални интерес је да се што брже укључимо у рад европских удружења лекара одређених специјалности и успоставимо добру комуникацију и сарадњу са центрима који већ учествују у раду поменутих тела.

Институт за здравствену економију и клиничку епидемиологију са седиштем у Келну (Немачка) бави се истраживањима о односу квалитета здравствене неге деце и трошкова који су за то потребни. На поменутом састанку у Бриселу 2006. године Андреас Гербер (*Andreas Gerber*) је истакао да се у Европи рађа све мање деце, што значи да су и одвајања новца за истраживања на европском нивоу све мања. Известно је да се нова клиничка испитивања морају вршити, али да се због финансијских разлога морају препознати приоритети, које је овај институт и одредио. Интересовање педијатара у будућности усмериће се на промоцију здравља, превенцију оболевања, лечење „нових” болести и стања – гојазности, недовољне физичке активности, хиперактивног синдрома, злостављања деце, као и на лечење промена акутних у хроничне облике болести [12]. Неколико битних питања је постављено делегатима *EAP* у Бриселу:

- Колико педијатара је потребно у будућности?
- Колико специјалиста је потребно за различите педијатријске супспецијалности?
- Колико специјализованих центара је потребно?
- Који су критеријуми за процену квалитета лечења деце?

Проф. Петер Хојер (*Peter Hoyer*), тадашњи председник *EAP*, у одговору и коментару је изнео потребу да се *EAP* развије по принципу националних делегата (што значи да морамо имати свог представника уколико желимо да се укључимо у процес хармонизације педијатријских специјалности) и да ће то бити тело које одређује даљу судбину педијатара у Европи. Циљеви *EAP* су да формира базу података о референтним европским центрима за едукацију из области педијатрије, као и за супспецијалистичку обуку, да увече хомогенизацију и стандардизацију обуке из клиничке педијатрије и експерименталних истраживања и надгледа све процесе рада, едукације, истраживања преко свог етичког комитета. *EAP* има и дипломатску улогу у преговарању с Европском комисијом за здравље и владама држава чланица, као и функцију промотера здравља деце широм Европе [13].

У Београду је децембра 2006. године одржан радни састанак Европског форума за добру клиничку праксу (*European Forum for Good Clinical Practice – Education Working Party*) под називом “*Paediatric Research and Paediatric Drug Development in the Third Millennium*”. Радни састанак је одржан у сарадњи с Агенцијом за лекове Србије и Медицинским факултетом Универ-

зитета у Београду, а окупио је велики број стручњака из земље и иностранства, представника званичних државних и националних институција, као и представника фармацеутских компанија. После излагања наших стручњака, закључак страних експерата проф. Џона ван ден Анкера (*John van den Anker*) из Сједињених Америчких Држава и др Клауса Розеа (*Klaus Rose*) из Швајцарске био је да у Србији има довољно знања и могућности за извођење клиничких истраживања чији би испитаници била деца, а да је само питање добре организације и сарадње европских и наших институција [14].

Следећи састанак Педијатријске секције *UEMS* је у децембру 2007. године и, осим извештаја о првим корацима примене закона „Медицина за децу”, биће говора о закону о вођењу истраживања, закону о контроли животне средине (изложеност дуванском диму) и закону о квалитету ваздуха.

### ЗАКЉУЧАК

На основу знања и искуства које наши стручњаци у области педијатрије и клиничких испитивања у педијатрији имају, очигледно је да можемо да се укључимо у европску мрежу и да нам је једини задатак сада да се придружимо већ постојећим телима Европске педијатријске академије, Европске комисије и Европске медицинске агенције.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320:79-82.
2. Neibert A, Dormann H, Weiss J, et al. The impact of unlicensed and off label drug use on adverse drug reactions in pediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27:1059-67.
3. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 111:291-5.
4. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:722-7.
5. Tshanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 1995; 68:229-45.
6. BNF for Children. London: BMJ Publishing Group; 2005.
7. McIntosh N, Bates P, Brykczynska G, et al. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82:177-82.
8. US Food and Drug Administration. The Pediatric Research Equity Act. Public Law 108-155 December 3, 2003.
9. Medicine for Children. London: RCPCH; 2003.
10. Scherer DG, Annett RD, Brody JL. Ethical issues in adolescent and parent informed consent for pediatric asthma research participation. *J Asthma* 2007; 44:489-96.
11. Clinical trials in children for children. *Lancet* 2006; 367:1953.
12. Smith R. Conflicts of interest :how money clouds objectivity. *J Roy Soc Med* 1006; 99:292-7.
13. Watson R. EU offers incentives to firms to produce medicine for children. *BMJ* 2006; 332:1352.
14. Živković Z. Medicine for Children. Workshop on Paediatric Research and Paediatric Drug Development in the Third Millennium [printed material]. USAID/SEDP Offices, 12-13 December 2006, Belgrade, Serbia.

## MEDICINE FOR CHILDREN: THE EUROPEAN INITIATIVE IN THE REGULATION OF NEW DRUGS AND CLINICAL STUDIES

Zorica ŽIVKOVIĆ

Centre for Paediatric Pulmology and Tuberculosis, Medical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade

### ABSTRACT

Over the last two years, a special field named the "Medicine for Children" has been intensively developed. It is particularly significant for professionals, parents, but also for politicians and high-level officials of the European Union and its constitutive institutions: the European Health Commission and the European Council. The main idea is to make a drastic change in the attitude toward children, as the most vulnerable members of the society, namely to create the "Medicine for Children" instead of the "Medicine in Children". This short report presents the draft and ideas of the new European legislation on the application of drugs for children, performance of clinical studies in paediatric population and mandatory inclusion into the international network of scientific experts, clinical centres capable of per-

forming studies and the already completed or ongoing clinical study registers.

**Key words:** children; drugs; clinical studies

Prim. dr sc. med. Zorica ŽIVKOVIĆ,  
predstavnik Pedijatrijske sekcije  
Evropskog respiratornog udruženja i  
član Pedijatrijske sekcije UEMS  
Centar za dečje plućne bolesti i tuberkulozu  
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“  
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2661 887  
E-mail: zoricazivkovic@beotel.net

\* Рукопис је достављен Уредништву 23. 10. 2007. године.