

Дети и лекарства

Более 100 лет назад «отец» современной американской педиатрии Абрахам Якоби, подчеркивая необходимость особого подхода к фармакотерапии у детей, писал: «Педиатрия имеет дело не с «маленькими» мужчинами и женщинами, для которых требуется «механическое» снижение дозы». Фармакологический ответ у детей может значительно отличаться от такового у взрослых прежде всего из-за незрелости систем распределения, метаболизма и выведения ЛС. Именно поэтому возрастные изменения фармакокинетических процессов оказывают значительное влияние на чувствительность к ЛС, что необходимо учитывать как при выборе самого препарата, так и режима его дозирования [1]

ОСОБЕННОСТИ «НЕЛИНЕЙНОГО ПРОЦЕССА»

Реакция детского организма на фармакологические агенты имеет определенные особенности, которые являются следствием незрелости и продолжающегося развития морфологических, физиологических и биохимических структур детского организма [2]. При этом нужно учитывать, что развитие ребенка — это нелинейный процесс, при котором морфологические и функциональные изменения организма могут идти непараллельно, особенно в течение первого десятилетия жизни. Поэтому упрощенные подходы к расчету режимов дозирования ЛС для детей различных возрастов являются неприемлемыми [1].

Морфофункционально детский организм существенно отличается от организма взрослого, особенно это касается новорожденных и детей первых месяцев жизни. В связи с этим метаболизм, усвоение и элиминация ЛС значительно отличаются от таковых у взрослых, а патологические процессы дополнительно меняют функции органов, которые участвуют в усвоении, распределении и выведении препаратов, что часто приводит к недостаточной эффективности фармакотерапии либо возникновению токсических эффектов.

В частности, у маленьких детей желудок и кишечник более васкуляризованы, ниже кислотность желудочного сока, выше проницаемость пор кишечника для крупных молекул. Количество альбумина в плазме крови меньше, поэтому у грудных детей ЛС менее прочно связываются с белками, что способствует повышенной десорбции и увеличению свободной фракции препарата в крови. Эти особенности обуславливают облегчение пассивного транспорта ЛС и их более высокую биодоступность [3].



Следует учитывать, что низкий уровень альбумина в плазме крови может снижать эффективность антибиотиков (кроме цефалоспоринов) [4].

К особенностям распределения как водорастворимых, так и жирорастворимых ЛС относится преобладание внеклеточной жидкости в организме ребенка, общий объем которой в течение первых 3 мес снижается почти в 1,5 раза.

В свою очередь, чем меньше объем жидкости в организме, тем выше конечная концентрация водорастворимых препаратов в плазме крови, поэтому у детей замедляется время достижения пиковой концентрации в крови, т.е. позднее возникает терапевтический эффект. В связи с этим ряд пре-

паратов, распределяющихся в основном в жидкой среде организма (аминогликозиды, атропин), детям назначают в более высокой дозе на 1 кг массы тела, чем взрослым. И, напротив, с увеличением возраста доза водорастворимых препаратов для поддержания равнозначных терапевтических концентраций в плазме крови снижается [4].

Многие препараты лучше проникают через гематоэнцефалический барьер. В то же время ЛС в меньшей степени сорбируются тканью мозга, поскольку она содержит меньше липидов.

Метаболическая инаktivация препаратов у детей снижена в связи с меньшей массой паренхимы печени, низкой активностью окислительных ферментов и системы детоксикации. Только в раннем детском возрасте возможно образование метаболитов, которые не обнаруживаются у взрослых и детей старшего возраста при введении некоторых ЛС, например, аминазина, сибазона, промедола.

Выведение ЛС почками у новорожденных и детей первого года жизни замедлено, что связано с более низкой, чем у взрослых, клубочковой фильтрацией и меньшей проницаемостью базальной мембраны почечных клубочков [3].

Следует отметить, что различия в фармакодинамике и фармакокинетике у детей не являются односторонними для различных препаратов. По характеру взаимодействия с большинством ЛС организм ребенка приближается к таковому у взрослых лишь к 12–14 годам.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Результаты клинических исследований свидетельствуют о более высокой частоте побочных и токсических эффектов у детей по сравнению со взрослыми. При этом чем младше ребенок, тем он более



чувствителен к нежелательным эффектам ЛС. Чаще побочные эффекты отмечаются при пероральном применении ЛС у грудных детей, у которых недостаточно развита функция печени и почек, либо у детей любого возраста с патологией этих органов и преимущественно почечной недостаточностью. Кроме того, маленькие дети не в состоянии описать свои ощущения во время лечения, поэтому крик или плач может быть единственным признаком неблагоприятного влияния терапии. Все это создает трудности для контролируемой фармакотерапии и повышает значение тщательного клинического наблюдения за состоянием функций и поведением ребенка при проведении лечения [3].

По частоте возникновения побочных эффектов у детей ЛС можно расположить следующим образом (по убывающей): антибиотики, анальгетики, транквилизаторы, глюкокортикоиды, противосудорожные средства, сердечные гликозиды и др. [2].

Нежелательные эффекты могут быть самыми разнообразными, варьируя по степени выраженности от легких (в виде головной боли и общего недомогания) до тяжелых (поражение печени, почек, нарушения зрения, слуха и т.д.). Наиболее часто у детей возникают нарушения функции пищеварительного тракта (тошнота, рвота, понос, боль в животе), мочевых путей (появление белка, цилиндров, эритроцитов, ограничение диуреза), центральной нервной системы (головная боль, расстройство сна, повышение или снижение возбудимости), сердечно-сосудистой системы (изменение ритма, силы сокращения сердца, снижение артериального давления), угнетение дыхания [2].

ФОРМА И ПУТЬ

Среди условий, влияющих на силу, скорость и характер развития эффекта ЛС

Лекарственная форма играет существенную роль в достижении лечебного эффекта препарата. Широкое использование жидких лекарственных форм основано на безболезненности их применения, точности дозирования, равномерности и быстроте всасывания и выведения из организма ребенка

у детей, важное место занимает путь их введения.

Прием лекарств через рот (*per os*) в педиатрической практике для большой группы препаратов является основным. При достаточно обоснованном выборе лекарственной формы он дает вполне удовлетворительные результаты. Основные преимущества — удобство, доступность, естественность введения препарата в организм, отсутствие необходимости соблюдения стерильности. Начало эффекта наступает в среднем через 20–40 мин.

Однако при всей простоте пероральный путь введения лекарств не лишен весьма существенных недостатков, которые особенно важно учитывать в детской фармакотерапии: неэффективность назначения многих препаратов (большинство антибиотиков, ферменты, гормоны и т.д.); зависимость скорости всасывания от различных анатомо-физиологических особенностей детского организма; трудность, а иногда и невозможность применения этого способа у детей.

Лекарственная форма играет существенную роль в достижении лечебного эффекта препарата. Широкое использование жидких лекарственных форм основано на безболезненности их применения,

точности дозирования, равномерности и быстроте всасывания и выделения из организма ребенка. Вместе с тем в жидких формах наиболее отчетливо проявляются вкус и запах, что в свою очередь обуславливает подбор специальных растворов, вспомогательных и корригирующих веществ.

Кроме того, на фоне применения сиропов возможно снижение активности ЛС, а также замедление всасывания и выведения их из организма. Это особенно важно учитывать при необходимости создания в организме высокой концентрации таких ЛС, как антибиотики, сульфаниламиды и др.

К недостаткам инъекционного пути введения можно отнести болезненность, риск внесения инфекции, повреждения нервно-сосудистых образований и др.

Из твердых лекарственных форм в педиатрии чаще используют порошки для внутреннего и наружного применения. Детям до 2 лет обычно не назначают таблетки, имеющие низкую биодоступность, к тому же их труднее проглатывать. Детям старшего возраста широко назначают таблетки и другие твердые лекарственные формы — гранулы, капсулы и микрокапсулы, особенно с кишечнорастворимым покрытием. Особо удобны для приема гранулированные лекарственные формы, предназначенные для детей первых лет жизни и младшего дошкольного возраста.

Ректальный путь введения ЛС позволяет добиться такой же скорости всасывания веществ, как при пероральном приеме, без раздражения пищеварительного тракта. При этом нежелательные явления, возникающие при пероральном способе введения (тошнота, рвота и др.), не развиваются [4].

Список литературы находится в редакции

**Подготовила Александра Демецкая,
канд. биол. наук**