
НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ В СВЕТЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Каримов Р.Н.

Кафедра фармакологии, нормальной физиологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Аннотация: Основными потребителями медицинских услуг в развивающихся странах являются дети, а структура их болезни отражается на применяемых лекарственных средствах. В свою очередь, при самолечении, широко распространенной практике в мире, возможно чрезмерное применение медикаментов, вызванное всеохватывающей рекламной кампанией, без имеющихся на то показаний и врачебных назначений.

Многообразие лекарственных препаратов на сегодняшнем фармацевтическом рынке требует от врача высокого профессионального статуса и образования, позволяющего гарантировать соблюдение интересов больного при проведении фармакотерапии. Известно, что объём медицинской информации удваивается каждые 5 лет. Для свободной ориентации в новостях клинической медицины, современному врачу, по мнению западных коллег, необходимо ежедневно прочитывать 19 статей.

Тенденцией нынешнего времени является создание и внедрение в клиническую практику большого количества инновационных лекарственных средств, что наряду с нерациональным их применением, а также наличием на фармацевтическом рынке некачественной и фальсифицированной продукции привело к значительному росту осложнений лекарственной терапии.

Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что педиатрическая популяция является одной из наиболее «уязвимых» групп пациентов, поскольку для большинства препаратов не разработаны специальные лекарственные формы, в детском возрасте широко распространена практика назначения лекарств off-label (без этикетки), у них затруднена диагностика неблагоприятных реакций на лекарства.

Особенности лекарственной терапии

Дети младших возрастных групп часто исключаются из клинических премаркетинговых исследований, если лекарство не предназначается специально для этого возраста, что ограничивает информацию по возраст-зависимым рекомендациям доз, эффективности и рискам. Недостаточные масштабы проведения клинических испытаний педиатрических лекарственных средств приводят к практике назначения лекарств

unlicensed (незарегистрированные, не разрешенные у детей) и off-label (не по инструкции – с нарушением возрастных ограничений, показаний, дозы или частоты введения, пути введения или технологии приготовления).

К препаратам, применяемым у детей, предъявляются особые требования в зависимости от возраста пациентов. Так, дети младших возрастных групп не могут проглотить таблетку, поэтому у них часто применяются ректальные лекарственные формы, которые неприемлемы в старших возрастных группах. Вкус жидкой лекарственной формы должен быть замаскирован, поскольку ребенок будет отказываться ее принимать. В рецептурах, используемых у детей, особенно жидких лекарственных формах, применяются вспомогательные вещества, такие как растворители, ароматизаторы, красители и консерванты. В то же время, имеются сообщения о том, что некоторые наполнители вредны, особенно для новорожденных, младенцев и детей младшего возраста. Так, применение диэтиленгликоля (токсического химического вещества, используемого в антифризе) в качестве вспомогательного вещества в сиропе от кашля привело к смерти 89 человек на Гаити в 1995 г. и в 1998 г. 30 детей в Индии. В ноябре 2008 года в Нигерии после применения обезболивающего средства при прорезывании зубов, содержащего парацетамол, умерло 34 ребенка в возрасте от 4 месяцев до 3 лет, и более 50 было госпитализировано с тяжелым повреждением почек. Как оказалось, причиной трагедии было использование диэтиленгликоля в качестве растворителя для парацетамола. Безусловно, такая ситуация свидетельствует о необходимости создания базы данных по безопасности и токсичности наполнителей, применяющихся в педиатрии, для хранения на основе фактических данных информации о наполнителях.

Детские лекарственные формы препаратов, соответствующие возрасту ребенка, имеют важное значение, поскольку обеспечивают безопасное применение и всасывание лекарства. Однако в публикациях результатов клинических исследований часто не указываются данные о лекарственной форме, которая применялась, что затрудняет их воспроизведение в рутинной клинической практике. Твердые лекарственные формы, применяемые у детей, включают твердые лекарственные формы для рассасывания, диспергируемые и жевательные таблетки, гранулы, порошки и распылители, которые обычно смешивают с пищей или напитками. При отсутствии лекарственных форм для определенного возраста, таблетки измельчают, добавляют жидкости или смешивают с некоторыми видами пищи, исключая лекарства, непосредственно приготовленные в аптеке по рецепту врача для конкретного пациента, несмотря на отсутствие доказательств эффективности, переносимости и стабильности. Основные и обязательные

требования к препаратам, предназначенным для растущего и развивающегося организма ребенка, касаются удобства расчета дозы и интервалов введения лекарства, возможности выбора подходящих лекарственных форм для отдельного ребенка, обеспечивающих оптимальное соотношение пользы и риска.

Особенности детского организма

Анатомо-физиологические особенности детского организма значительно отличаются от взрослых людей.

Причем, существенные отличия имеются даже у детей в пределах одной возрастной группы. Например, вес тела новорожденного доношенного может составлять 3500 г. и 1500 г – недоношенного с низкой массой тела. И, если показатели физического развития (рост и вес тела ребенка) более наглядны, то изменения функций важнейших органов и систем менее заметны. Так, организм ребенка первых суток жизни по своим показателям и возможностям регуляции и поддержания гомеостаза неравнозначен организму трехдневного ребенка, а организм ребенка, возраст которого одна неделя, отличается от характеристик месячного ребенка. Более того, гомеостатические функции органов и систем недоношенного новорожденного существенно отличаются от таковых у доношенного. Следует подчеркнуть то обстоятельство, что функциональные особенности ребенка в разных возрастных группах будут оказывать влияние на абсорбцию, распределение, биотрансформацию и выведение лекарственных средств. Изменения в характере распределения лекарств с возрастом параллельны изменениям объема внеклеточной жидкости. Известно, что у детей объем внеклеточной жидкости значительно больше, чем у взрослых.

Так, объем внеклеточной жидкости у новорожденных составляет 40%, к году уменьшается до 25%, а в 12-14 лет – до 17% от массы тела. У новорожденных и детей первого года жизни сниженная связывающая способность белков вследствие перегруженности белков эндогенными продуктами метаболизма (билирубин, свободные жирные кислоты), снижения уровня альбуминов в крови, качественных изменений структуры белка; и соотношение жировой и мышечной ткани, также будет оказывать влияние на распределение лекарственных средств в организме. Биотрансформация лекарственных препаратов у детей определяется особенностями метаболизма растущего организма, а именно активностью ферментных систем. Для недоношенных детей и новорожденных характерно снижение активности ряда ферментных систем, что ведет к удлинению периода полувыведения некоторых препаратов. Хлорамфеникол, например, вследствие недостаточной активности глюкозилтрансферазы и низкого уровня экскреции конъюгатов у

новорожденных, может вызвать так называемый синдром серого младенца с развитием сердечно-сосудистой недостаточности, если не уменьшить дозу препарата. Продемонстрировано существование возрастной зависимости ферментов, метаболизирующих препараты; причем, для каждой отдельной системы ферментов характерен собственный паттерн развития. Учет онтогенеза ферментов биотрансформации лекарственных средств позволяет провести возрастную коррекцию дозировки и интервалов введения лекарственных средств у педиатрических пациентов. Почечная элиминация зависит от скорости роста детей, сохраняющаяся на протяжении длительного периода наблюдения.

Следует отметить, что в больнице медицинские ошибки могут быть результатом дефицита времени медперсонала, негативно влияющим на расчеты доз и необходимые коммуникации, и необходимостью оказания медицинской помощи и назначения лекарств. В амбулаторных условиях стресс и трудности, связанные с реализацией назначений врача маленьким пациентам, ложатся на плечи родителей и семьи, и по понятным причинам здесь также часто возникают ошибки. Особенно это касается лекарств, продаваемых без рецепта, при применении которых возможна и передозировка лекарственных средств и нарушение интервалов введения препаратов. Для снижения наиболее частых ошибок в приеме лекарств необходимы улучшение упаковки медпрепаратов, упрощение методов дозирования и проведение образовательных мероприятий. Кроме того, при назначении препаратов следует оговаривать вопросы безопасности терапии.

Вывод.

1. Таким образом, очевидно, что off-label использование лекарственных препаратов в педиатрической практике остается злободневной общемировой проблемой. Прогресс в лечении детей сегодня не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, в которых необходимо оценивать эффективность и безопасность ЛП в педиатрической популяции.

2. Расширение показаний и возрастных рамок, изучение новых режимов дозирования и путей введения ЛП у детей должно рассматриваться как одно из приоритетных направлений деятельности фармкомпаний.

3. В случае невозможности избежать назначения ЛП off-label следует опираться на рекомендации национального педиатрического формуляра, а также на надежную доказательную базу об эффективности и безопасности данного ЛС при определенной патологии (специальная литература, официальные интернет-сайты).

Библиографические ссылки:

1. Мед.журнал западного Казакстана.4.52.2016.
2. Материалы сайта ВОЗ [http:// www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/ru/](http://www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/ru/).
3. Беловол А.Н. К вопросу о коррекции факторов риска сердечно-сосуди.
4. И.И. Князкова. Некоторые вопросы клинической фармакологии в педиатрической практике.
5. Материалы сайта <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/>.
6. Мирзаахмедова К., & Аминов С. (2016). Фармакологическое действие Тринатриевой соли Глицирризиновой кислоты, in *Library*, 16(3), 103-104. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17314>
7. Karimova G., Зияева LU., & Mirzaakhmedova, K. (2021). Влияние дармонала и соединений фитина на белковый обмен при экспериментальном токсическом гепатите, in *Library*, 27(3), 212-216. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17224>
8. Юнусов А., Зияева Ш., Мирзаахмедова К., & Каримов Р. (2021). Применение препаратов при экспериментальном токсическом поражении печени. in *Library*, 21(1'), 206-211. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17218>
9. Мирзаахмедова К. (2022). Изучение Фитина – с на желчевыделительную функцию печени при остром токсическом гепатите, in *Library*, 22(1), 121-124. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17317>
10. Каримова Г. (2020). Гепатопротективная активность дармонала при токсическом гепатите, in *Library*, 20(1), 86-91. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17377>
11. Каримов Р., Зияева LU., & Мирзаахмедова К. (2020). Влияние фитата кобальта, фитата магния и силибора на состав липидов сыворотки крови при экспериментальном гепатите, in *Library*, 20(1'), 122-127. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17299>