# ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

ОБЩИЕ РАССУЖДЕНИЯ

При лечении детей необходимо выделять группу новорожденных (до 4 нед жизни), детей грудного возраста (до 1 года), раннего и школьного возраста (включая подростков). Для новорожденных и недоношенных следует учитывать нарушения адаптации во внеутробном периоде жизни, кроме того, только в грудном возрасте завершаются процессы созревания ферментной и рецепторной систем (например, для спазмолитиков в бронхиальной системе).

Исследования показали, что лекарственные средства *фармакодинамически* действуют одинаково с периода новорожденности до старости. Показания к назначению их принципиально не отличаются у детей и взрослых. Количественные различия связаны прежде всего с *фармакокинетикой* (см. 32.2). Отмечающиеся же различия в силе эффекта обусловлены состоянием целевого органа, однако, здесь важнее всего учитывать токсичность препарата (см. 32.3). Некоторые лекарственные вещества, например (в2-адреномиметики, применяемые для снятия бронхоспазма, у детей грудного возраста не оказывают эффекта). С другой стороны, недостаточное развитие иммунитета у детей при инфекционных заболеваниях требует раннего и высокодозированного введения антибиотиков.

У детей часто отмечается острая картина заболевания с быстрым излечением. Поэтому имеет смысл тщательно наблюдать за ребенком, и в ситуациях, похожих на таковые у взрослых, не спешить с назначением лекарственных средств (например, антибиотиков, антипиретиков).

Число групп лекарственных веществ, необходимых для детей, более ограничено, чем для взрослых, однако лекарственных форм требуется больше (соки, капли, таблетки с ограниченным содержанием действующего вещества, суппозитории), так как существуют различия в потребности и путях введения лекарств в зависимости от возраста. Регулярно применяются у детей антибиотики, глюкокортикоиды, анальгетики, антипиретики, отхаркивающие средства (почти всегда секретолитики, как, например, терпены, амброксол, ацетилцистеин), капли от насморка (Xylometazolin), инсулин, гормоны щитовидной железы, сердечные гликозиды.

Антидиарейные препараты и кишечные антисептики не показаны из-за необходимости замещать потерю жидкости (внутрь).

Очень важный и нелегкий вопрос — правильное дозирование лекарственного средства у детей. Не для всех лекарств хорошо известна фармакокинетика их у ребенка, поэтому из-за предосторожности, но во вред ребенку, часто назначается малая доза. Дозированные таблетки в большинстве случаев базируются на статистически обработанных данных, полученных при лечении. Используя новые лекарственные средства во время клинического лечения, измеряют концентрацию их в плазме крови. При фармакокинетических исследованиях для различных возрастных групп кладут в основу объем распределения и значения клиренса.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Выведение

У *зрелых новорожденных, а* тем более у *недоношенных,* способность печени к глюкуронизации, сульфатированию и гидроксилированию чужеродных веществ недостаточно развита. Поэтому периоды полувыведения хорошо жирорастворимых веществ значительно удлинены. Более того, не у всех новорожденных закончен период становления фильтрационного процесса нефронов (что опять-таки зависит от их зрелости), в связи с чем хорошо водорастворимые, ренально элиминирующиеся вещества выводятся в раннем возрасте медленнее. Для некоторых детей грудного возраста печеночная и почечная элиминация совершенно непредсказуема. Созревание практически заканчивается даже у зрелых новорожденных, а тем более у недоношенных детей, через 4—6 нед. Во время этого периода возможно значительное пролонгирование элиминации (см. табл. 32.1), что может привести к относительному передозированию препарата. Так, хлорамфеникол вызывает нарушение кровообращения — коллапс («серый» синдром). Тетрациклины приводят к усиленной выработке ликвора (гидроцефалии). Поэтому «безопасность» детей этого возраста может быть обеспечена только с помощью измерения концентрации лекарственного вещества в плазме крови.

Правило объема распределения и поверхности тела

*Константы* элиминации в первый год жизни практически не играют никакой роли и не обусловлены возрастными изменениями. Однако клиренс почти всех лекарственных веществ больше, чем у взрослых, так как объем распределения зависит от возраста. Доза лекарства для детей раннего возраста может быть рассчитана в зависимости от объема распределения по дозе взрослых. Правда, необходимо всегда иметь в виду, что определенные лекарственные средства, например теофиллин, у детей выводятся быстрее.

Только некоторые вещества, такие как этанол, распределяются в жидкости всего организма. И это пространство распределения является пропорциональным массе тела. Многие же лекарственные препараты распределяются в экстрацеллюлярной жидкости (EZR). Экстрацеллюлярное пространство имеет ламинарную форму с минимальной высотой (расстояние между клетками) и практически определяется только растяжением своей поверхности. Экспериментально установлена его пропорциональность поверхности тела (КО): EZR= 6,04 х КО0,998. Нарушения в электролитном состоянии (лихорадка, рвота, эксикоз, отеки) изменяют это соотношение, однако у детей это изменение является особо значительным. Хорошо жирорастворимые вещества, которые транспортируются в крови с помощью обратимого связывания с белками, могут откладываться на мембранных структурах и распределяться равным образом одинаково и пропорционально поверхности.

Другие лекарственные вещества с сильными липофильными свойствами, например центрально действующие (фенобарбитал, антиэпилептические средства, анестетики), распределяются в жировой ткани, которая у детей имеет больший объем по сравнению со взрослыми.

Эти разъяснения делают понятным правило поверхности тела, которое годится для многих, но все же не для всех лекарственных веществ. Его формула:

достигает при хорошем питании вида 0,09 х W(кг)0,73, где

ND — нормальная доза;

W — масса;

КО — поверхность тела.

Можно сделать вывод, что органы ребенка «плавают в ванной», размеры которой относительно больше, чем у взрослых.

Если придерживаться правила поверхности тела, то передозирование почти невозможно, а вот малая дозировка вероятна. Это играет роль при назначении противоэпилептических препаратов. Поэтому в таких случаях следует использовать различные приемы расчета, чтобы достичь более высокой точности дозирования (см. табл. 32.2).

Для некоторых лекарственных средств правило поверхности не применяется. Так, например, кодеин для любого возраста рассчитывается в зависимости от массы тела, приблизительно 0,5 мг/кг.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕЗРЕЛОСТЬЮ И НЕДОРАЗВИТИЕМ ОРГАНИЗМА

Будут обсуждены только такие противопоказания и нежелательные побочные эффекты, которые имеют особое значение для детей. Однако при назначении лекарств детям следует всегда учитывать противопоказания и нежелательные эффекты, описанные для взрослых.

Новорожденным противопоказаны препараты, обладающие *большой способностью связываться с протеинами,* концентрация которых в крови составляет 1—10 мкг/мл. Эти лекарства связывают значительное количество плазменных альбуминов и увеличивают содержание свободного билирубина, что может привести у детей первых 2 нед жизни, а у незрелых новорожденных и позже, к ядерной желтухе. Значение билирубина около 100 мкг/мл при нормальном разрушении эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системе в этом возрасте принимается за физиологическую норму, так как отмечается *«становление функций".* Противопоказано назначение сульфаниламидов и производных сульфонилмочевины во время беременности и родов!

Любое длительное лечение *глюкокортикоидами* приводит к замедлению роста и возникновению карликовости. Об этом следует помнить в тех случаях, когда методы наблюдения не позволяют вовремя распознать гиперкортицизм, чего трудно избежать, например, при заместительной терапии вследствие недостаточности надпочечников (адреногенитальный синдром).

Не следует назначать *тетрациклины* детям первых 5 лет жизни и *беременным.* Образование кальциевых комплексов приводит к замедлению роста плода, изменению цвета дентина с поражением кариесом зубов, которые закладывались во время лечения тетрациклином (см. 27.4.4).

*Вещества, тормозящие гиразу,* не следует применять во время всего периода роста, так как опытами на животных доказаны такие тяжелые повреждения хрящей, что повторить подобное исследование на людях совершенно невозможно.

*Средства, используемые при недостатке гормонов и витаминов:* неэффективны противодиабетические средства внутрь (см. 25.3.1).

Передозировка витамина А также всегда опасна, когда проводится профилактика рахита мультивитаминными препаратами (неблагоприятные количественные соотношения между витамином D и витамином А). Наряду с известными симптомами гипервитаминоза А (кожные изменения, изменения глаз и гастроинтестинального тракта) можно назвать еще один, который встречается у детей грудного возраста и обусловлен повышенной выработкой ликвора — увеличение объема головы.

*Индометацин* снижает и без того низкую гломерулярную фильтрацию новорожденных в процентном отношении сильнее, чем у взрослых.

Нейрологическое обследование, а также клинические исследования мозга и вестибулярной функции ребенка чрезвычайно затруднены, поэтому некоторые повреждения иногда становятся необратимыми. С другой стороны, нарушения походки могут быть следствием длительного пребывания в постели. На этом основании следует с особой осторожностью применять потенциально *ототоксичные,* и соответственно *нейротоксичные,* лекарственные вещества, такие, например, как антибиотики аминогликозидового ряда и амфотерицин В.

*Фенотиазин* и некоторые другие лекарственные средства, обладающие сходным нейролептическим действием, приводят к возникновению паркинсоноподобных синдромов. Даже при правильной дозировке именно у детей эти препараты часто вызывают тяжелые дискинезии, тики, гримасы, кривошею. С другой стороны, вышеназванные симптомы имитируют клиническую картину психического заболевания (см. 22.2.4). Подобные признаки наблюдаются также при приеме метоклопрамида, который в детской практике наиболее часто назначают при диспептических нарушениях (см. 15.3.3). В качестве антидота эффективен бипериден — внутривенно медленно.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Нередко хорошо действующее и показанное лекарственное вещество считается эффективным, если оно назначается в малых дозах. Всем другим моментам часто не придают никакого значения.

Иногда ребенок отказывается принимать лекарство внутрь или реагирует рвотой на принудительную дачу его. Причиной этого может быть объем, вкус лекарства (например, открытые капсулы), хотя виноваты в этом, возможно, лица, обслуживающие ребенка. Мать и медсестра могли дать это лекарство и каким-либо безопасным способом, если они знают о риске заболевания и полезности проводимой терапии. Врач должен был передать им эти знания.

Использование суппозиториев допустимо только для тех лекарственных веществ, действие которых хорошо известно, например, для антипиретиков, анальгетиков и седативных препаратов, когда можно дозировать их эффект. Резорбция из суппозиториев в большинстве случаев чрезвычайно ограничена и непостоянна. Поэтому не следует использовать антибиотики или глюкокортикоиды в суппозиториях. Эти лекарственные препараты назначают, ориентируясь на концентрацию в плазме крови.