

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.014>



Гавриленко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальная проблема в педиатрии: особенности применения «детских» и «взрослых» форм лекарственных препаратов у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: larisa.gavrilenko@gmail.com

Резюме

Фармакокинетика и фармакодинамика ЛП у взрослых пациентов и детей разного возраста существенно различаются, и эти различия сказываются на индивидуальном фармакологическом ответе пациента, на эффективности и безопасности фармакотерапии, на частоте развития нежелательных реакций. В статье изложены основные особенности оптимальной терапии пациентов детского возраста.

Ключевые слова: фармакотерапия пациентов детского возраста, воздействие лекарственного средства на организм ребенка, безопасность лекарственных препаратов в педиатрии

Gavrilenko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Current Problem in Pediatrics: Features of the Use of "Children's" and "Adult" Forms of Preparations in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: larisa.gavrilenko@gmail.com

Abstract

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in adult patients and children of different ages differ significantly, and these differences affect the individual pharmacological response of the patient, the effectiveness and safety of pharmacotherapy, and the incidence of adverse reactions. The article outlines the main features of optimal therapy for pediatric patients.

Keywords: pharmacotherapy of pediatric patients, effects of the drug on the child's body, safety of drugs in pediatrics

В настоящее время особенно актуальным представляется выбор лекарственных препаратов (ЛП) для фармакотерапии в педиатрической практике. Фармакокинетика и фармакодинамика ЛП у взрослых пациентов и детей разного возраста существенно различаются, и эти различия неизбежно сказываются на индивидуальном фармакологическом ответе пациента, на эффективности и безопасности фармакотерапии, на частоте развития нежелательных реакций. Широко применяется огромное число ЛП у детей, но лишь часть из них имеют доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность для детей.

Возрастные ограничения по применению в педиатрической практике ЛП в лекарственных формах, предназначенных для взрослых, связаны с тем, что анатомо-физиологические особенности детского организма, особенно новорожденных и детей первого года жизни, не только обуславливают своеобразие протекания в этот период многих заболеваний, но и влияют на фармакокинетику, фармакодинамику и метаболизм ЛП. Младший детский возраст, особенно первый год жизни, – это период максимального проявления токсических эффектов при применении ЛП. Однако непредсказуемость реакций детского организма на лекарства может сохраняться и в более поздние периоды развития ребенка. Определение клинико-фармакологических параметров у детей имеет значение только в течение конкретного периода времени. Период в педиатрии – это отрезок времени, в пределах которого особенности морфологии (органогенеза) и физиологических функций являются более или менее схожими. В каждом периоде происходит генетически обусловленное созревание структур, которое обеспечивает особенности, характерные для соответствующего возраста, и определяет как своеобразие воздействия лекарственного средства на организм ребенка (agespecific effect), так и особенности влияния детского организма на диспозицию ЛС (agespecific kinetic).

Современные ЛП, как правило, содержат высокоэффективные и одновременно биологически и иммунологически активные вещества, способные влиять на функции растущего организма. Неправильное применение таких препаратов может нанести большой вред детскому организму. Поэтому лечение пациентов детского возраста должно базироваться на следующих основных принципах: осторожность, информированность о влиянии ЛП на детский организм, изучение семейного анамнеза и назначения в соответствии с возрастом, состоянием и массой тела ребенка.

Оптимальное решение вопроса терапии пациентов детского возраста состоит в наличии ЛП, предназначенных специально для детей. В настоящее время это реализуется созданием специальных готовых детских средств в виде лекарственных форм, удобных для введения детям, содержащих клинически проверенные фармацевтические субстанции в специальных дозировках и натуральные или безвредные вспомогательные вещества, а также имеющих удобную для применения упаковку.

Приемлемая лекарственная форма ЛП для детей должна обеспечивать способность и готовность пациента к его применению, облегчать введение повторных доз препарата, а лицам, обеспечивающим уход за пациентом, – способность к оказанию помощи при приеме/введении ЛП. Специальные лекарственные формы, в которых выпускаются сегодня ЛП для педиатрической практики, достаточно разнообразны, что позволяет обеспечить высокоэффективную и безопасную фармакологическую коррекцию патологических состояний различного генеза.

К ним относятся, например, жидкие лекарственные формы для приема внутрь (растворы, сиропы, суспензии, эмульсии). Они более удобны для детей младших возрастных групп, которые не могут глотать капсулы или таблетки. Рекомендуемый объем дозы жидкой лекарственной формы должен составлять не более 5 мл для детей до 5 лет и не более 10 мл для детей 5 лет и старше. Растворы для приема внутрь выпускаются в виде капель для приема внутрь, концентратов с рекомендациями по их последующему разбавлению в напитке, соке и других приемлемых разбавителях. Суспензии разрабатывают в случае веществ с плохими вкусовыми характеристиками, они могут обеспечить улучшение вкусовых качеств ЛП, более высокое содержание действующего вещества в дозе, чем растворы, что способствует уменьшению объема дозы. Необходимо обязательное встряхивание суспензии ЛП перед применением для обеспечения правильного дозирования.

Для веществ, которые не являются стабильными или вкус которых не может быть замаскирован в жидких лекарственных формах, предпочтительными являются твердые лекарственные формы в виде порошка, гранул, которые могут представлять собой отдельные «частицы» (пеллеты, мини-таблетки, микросферы и др.), выпускаемые в однократной упаковке (например, саше) или многократной упаковке в комплекте с дозирующим мерным устройством. ЛП в виде таких лекарственных форм можно вводить непосредственно в ротовую полость пациента или путем смешивания предписанной дозы с небольшим количеством мягкой пищи или с напитком перед введением. ЛП также могут быть выпущены в виде капсул, содержимое которых можно высыпать в пищу.

Таблетки для детей должны иметь несколько дозировок. Прием нескольких мини-таблеток может быть предпочтительнее приема одной, более крупной лекарственной формы, таблетки меньшего размера позволяют осуществлять гибкое дозирование. Разделительные риски на таблетках обеспечивают точное деление на половинки или четвертинки. Лекарственные формы для рассасывания или жевания в полости рта с последующим проглатыванием содержимого без воды (таблетки для рассасывания/диспергирования в полости рта, лиофилизаты, пленки или резинки жевательные лекарственные) рекомендуются для детей старше 6 лет. ЛП в виде лекарственной формы «таблетки жевательные» считаются приемлемыми для детей от 2 лет и старше.

Таблетки защечные, пленки защечные предназначены для медленного рассасывания и обеспечения пролонгированного высвобождения действующего вещества; таблетки подъязычные и другие твердые лекарственные формы, предназначенные для нанесения/помещения под язык (капсулы, пленки), растворяются быстро и обеспечивают быстрый фармакодинамический эффект. Однако ограниченное число детей способно применять ЛП в виде указанных лекарственных форм из-за малых объемов щечного кармана и подъязычной зоны, а также из-за их вкусовых качеств и возникающего местного раздражения при приеме. Для детей младшего возраста такие лекарственные формы не подходят в связи с проблемами координации у детей, риском удушья и аспирации, кроме того, эти формы могут быть проглочены или выплюнуты до того, как произойдет достаточное всасывание действующего вещества.

Пастилки лекарственные и леденцы – твердые лекарственные формы, предназначенные для рассасывания с целью местного действия в полости рта и глотке. Данная лекарственная форма может быть приемлемой только для детей старшего возраста.

Мукоадгезивные лекарственные формы удерживаются в полости рта за счет адгезии к поверхности слизистой оболочки и могут модифицировать системное всасывание действующего вещества в месте применения. Они могут быть в виде таблеток зашеченных мукоадгезивных, а также в виде иных твердых или мягких мукоадгезивных лекарственных форм. Такие лекарственные формы могут быть пригодны даже для детей младшего возраста, но необходима более подробная оценка их приемлемости.

Широко распространены жидкие лекарственные формы, предназначенные для закапывания, опрыскивания или распыления в полости рта или нанесения на определенную часть полости рта (например, капель, спреев и др.). Формы для назального применения, например для введения, распыления, вдывания в полость носа, представлены жидкими, мягкими и твердыми лекарственными формами и предназначены для оказания местного или системного действия. Выпускаются в многодозовых упаковках, снабженных распылительными, дозирующими или специальными системами доставки лекарственного препарата в носовую полость. Капли назальные с анатомической точки зрения могут быть предпочтительны для детей грудного возраста, поскольку их носовая полость настолько мала, что одной или двух капель достаточно, чтобы покрыть всю слизистую оболочку. Не рекомендуется выпускать лекарственные препараты, содержащие сильнодействующие вещества, в виде капель назальных из-за ненадежности дозирования. Спреи назальные и аэрозоли назальные могут быть в виде недозированных и дозированных лекарственных форм. Применение недозированных назальных спреев и аэрозолей для детей ограничено из-за значительной вариабельности дозы. Дозированные аэрозоли назальные имеют высокую степень воспроизводимости дозирования и распределения капель по размерам, но аэрозоли оказывают сильное воздействие на слизистую оболочку носа, которое приводит к местному раздражению (охлаждению) и дополнительно ограничивает область депонирования лекарственного препарата.

Суппозитории – лекарственная форма для ректального применения, наиболее распространенная при лечении детей, оказывающая местное или системное действие. Лекарственные препараты в виде суппозитория ректального могут быть выпущены для разных возрастных групп детей в различных дозировках. Суппозитории ректальные для детей должны иметь размер (длину, диаметр) и массу, которые соответствуют возрасту пациента: масса суппозитория ректального для детей грудного возраста, как правило, должна быть около 1 г. Другие лекарственные формы для ректального применения: кремы, мази, гели, пены, капсулы мягкие желатиновые, а также растворы или суспензии в клизмах малого (менее 20 мл) или большого (более 67,5 мл) объема. Объем клизмы должен соответствовать предполагаемому действию лекарственного препарата (местному или системному) и возрасту ребенка. В зависимости от возраста и доставляемой дозы приемлемым может считаться объем 1–5 мл. Устройство доставки дозы должно обеспечивать простоту доставки; наконечник для клизмы (ректальная трубка) не должен травмировать пациента и должен иметь длину, соответствующую возрасту ребенка. Использование калиброванных устройств (предварительно заполненные шприцы с ректальным наконечником) облегчает индивидуальное дозирование в сравнении с устройствами для одновременной доставки всей дозы препарата.

Пластыри трансдермальные обеспечивают непрерывное безболезненное активное проникновение действующего вещества в течение нескольких часов или даже

дней (инфузия без иглы). Они обладают оптимальными свойствами для пациентов детского возраста, когда требуется системное усвоение действующего вещества через кожу. Пластыри матричного типа или пластыри с нанесенной линией разреза могут быть разделены на несколько частей, чтобы адаптировать дозу действующих веществ для детей определенной возрастной группы, но предпочтительным является использование лекарственных форм, специально предназначенных для применения в педиатрической практике, чтобы обеспечить надлежащую дозировку.

Пластыри трансдермальные мембранного типа нельзя разрезать на несколько частей, так как разрушение мембраны приводит к неконтролируемой доставке действующего вещества и провоцирует «демпинг дозы» с возможными летальными последствиями. Потенциальным риском является непредусмотренное системное всасывание через кожу.

У детей в возрасте до 2 лет (новорожденные, дети грудного и ясельного возраста) область применения лекарственных форм для наружного применения должна быть ограничена в связи с морфологическими различиями между нормальной (зрелой) кожей и кожей новорожденного (особенно недоношенного) ребенка, которые обуславливают различия в проникновении действующего вещества в глубокие слои кожи. Необходимо учитывать риск использования вспомогательных веществ в лекарственных препаратах для наружного применения, вызывающих сенсibilизацию кожи, окклюзию и др., например, следует избегать использования этанола в лекарственных формах для младших возрастных групп, так как вещество может вызывать дегидратацию кожи и болевые ощущения.

При производстве лекарственных препаратов для детей недопустимо использование фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, влияющих на рост и развитие тканей, снижающих иммунитет и являющихся токсичными. Однако специальные лекарственные формы могут отсутствовать или быть недоступны для лечения и коррекции заболеваний и состояний у детей, в т. ч. в онкологии, для лечения орфанных заболеваний, в неврологии и психиатрии, в паллиативной помощи. Поэтому с целью предотвращения осложнений при назначении детям «взрослых» лекарств у детей в педиатрической медицине используют различные виды модификации «взрослых» лекарственных форм.

Модификацию лекарственной формы следует рассматривать как резервный вариант организации лечения, который применяют в случаях, если фармацевтическая субстанция, необходимая для лечения и соответствующая требованиям для организации лечения, не доступна. Аптечное изготовление порошков из готовых твердых лекарственных форм при отсутствии специальных лекарственных форм для детей может осуществляться в первую очередь из зарегистрированных в Республике Беларусь фармацевтических субстанций. В случае отсутствия (или невозможности обеспечения аптечной организации) фармацевтических субстанций – изготовление порошков из готовых твердых лекарственных форм «таблетки» или «капсулы», зарегистрированных в Республике Беларусь в установленном законодательством порядке.

Для обеспечения качества, эффективности и безопасности порошков необходимо учитывать информацию в ОХЛП о возможности/невозможности разрушения готовых твердых лекарственных форм для дальнейшего аптечного изготовления порошков. При этом объективные научно обоснованные сведения по фармакокинетике, стабильности, эффективности и безопасности порошков аптечного изготовления отсутствуют или крайне ограничены.

Использование лекарственных форм «таблетки, покрытые оболочкой», «таблетки, кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой», «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», «таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой», «таблетки покрытые оболочкой с модифицированным высвобождением», «таблетки подъязычные», «капсулы кишечнорастворимые», «капсулы с модифицированным высвобождением» в аптечном изготовлении невозможно, т. к. данные формы изготавливаются по специальным технологиям, в т. ч. с целью длительного (замедленного) высвобождения или обеспечения специальной доставки, содержат большое количество вспомогательных веществ, красителей и пр., в аптеках отсутствует специфическое технологическое оборудование. Нарушение целостности таких лекарственных форм приводит к изменению стабильности препарата, его условий хранения, микробной чистоты, и, как следствие, к нарушению качества, эффективности и безопасности, особенно при применении у детей. Сведения по стабильности, эффективности и безопасности таких порошков, изготовленных в аптеках, отсутствуют.

К перечню способов модификации лекарственных форм относят деление таблеток на части, измельчение таблеток. При этом существует дополнительный риск образования скоплений (агрегаций) действующего вещества в объеме полученного порошка, вызванных длительным трением частиц и вибрацией. Изменения в размере частиц могут повлиять на биодоступность лекарственного препарата. Повышение температуры в процессе измельчения может увеличить вероятность химического распада действующего вещества или модификаций его кристаллической решетки, особенно в случае стероидов. Измельчение или модификация таблеток с замедленным высвобождением может привести к утрате их особых полезных свойств.

Модификация путем вскрытия капсул имеет преимущество по сравнению с измельчением таблеток, так как капсулы изначально содержат смесь действующего и вспомогательных веществ в виде порошка, пеллет, гранул. Как и измельчение таблеток, деление содержимого капсул на части (отдельные дозы) может быть выполнено путем визуального контроля в домашних условиях (однако в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования) или делением по массе пропорционально предназначенной для пациента дозе. Извлеченный из капсул порошок может быть диспергирован в напиток (пищу) для облегчения приема внутрь. ЛП с замедленным высвобождением, состоящие из частиц со специальным покрытием, упакованных в капсулы, обычно могут быть вскрыты и диспергированы в пищу или напиток. Содержимое капсул также может быть расфасовано в бумажные пакетики для порошков или капсулы меньшего размера.

Модификация путем диспергирования таблеток (капсул) в жидкости и получение доли (части) дозы действующего вещества несет потенциальные риски, связанные с ошибками дозирования вязких жидкостей по объему и потерями доли (части) дозы действующего вещества вследствие его гидролиза в водных средах. В некоторых случаях действующее вещество может полностью растворяться и из порошкообразной основы переходить в раствор. В таких случаях ошибка дозирования уменьшается, но сохраняется риск потери доли (части) дозы, связанный с процессами гидролиза.

Применяются и другие виды модификации: деления на части или изолирование части трансдермальных пластырей, модификация суппозиторий путем их деления (разрезания) на части, модификация инъекционных лекарственных форм путем изменения способа их введения на неинъекционный путь введения (например, пероральный).

Необходимо отметить, что любая модификация лекарственной формы изменяет ее фармацевтические характеристики, что подтверждено результатами клинических и биофармацевтических (фармацевтических) исследований. Поэтому важно проводить верификацию каждой модификации лекарственной формы в отношении потенциального воздействия на безопасность и эффективность готового лекарственного препарата для детей. В зависимости от типа модификации лекарственной формы ее верификация включает в себя следующие аспекты: согласие пациента; точность дозирования; совместимость с предлагаемым вспомогательным веществом (например, исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения); используемый объем или количество; исследование биодоступности или биоэквивалентности для сравнения модифицированной и немодифицированной лекарственных форм; любые риски для безопасности пациента, возникающие вследствие модификации лекарственной формы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Recommendation No. 23 of the Board of the Eurasian Economic Commission dated September 13, 2021 "On Guidelines for determining the possibility of using the dosage form of a medicinal product in pediatric practice or in relation to a separate group of the pediatric population in order to indicate relevant information in the general characteristics of the medicinal product and instructions for medical use."
2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 448 dated 08/25/2023. General Pharmacopoeia Article no. OFS.1.4.1.0043 "Selection of dosage forms for children".