

ЩО НЕОБХІДНО ЗНАТИ ПРО ДОЗУВАННЯ МЕДИКАМЕНТІВ У ПЕДІАТРІЇ Скорочений виклад

C. Starr
The Essentials in Pediatric Dosing
Patient Care, 2000 (Aug., 15): 94-114.

Вибір схеми лікування в педіатрії часто є складним завданням, оскільки метаболізм дитини та фактори, які впливають на функції її організму, постійно зазнають змін. Наприклад, маса тіла недоношених дітей під час перебування в лікарні може подвоїтися, що майже ніколи не трапляється з дорослими. Маленькі діти з нормальною функцією нирок і печінки утилізують медикаменти незрівнянно швидше, ніж це відбувається у здорової 21-річної людини. Достатньо лише згадати, що вода становить 83% від маси тіла недоношеного новонародженого, тоді як у народжених у термін — 79%, а в дорослих — у середньому 58%.

Усі ці фактори впливають на особливості фармакокінетики — абсорбцію, розподіл, метаболізм і екскрецію і, відповідно, на реакцію дитини на ліки. Треба зазначити, що суттєві фізіологічні відмінності систем організму спостерігаються не тільки між дорослими та дітьми, а й між дітьми різного віку. Вивчаючи фармакокінетику в педіатрії, дітей звичайно поділяють на такі вікові групи: недоношені немовлята (до 36 тижнів гестації), доношені новонароджені (віком до 30 днів),¹ немовлята (від 1 міс. до 12 міс.), діти молодшого дошкільного віку (1—4 роки), віком 5—12 років та підлітки (12 років і старші).

Безперечно, заглянувши у будь-який шкільний клас, можна відразу помітити різницю в розвитку дітей одного віку. Як наслідок, у дитячій популяції можна сподіватися ширшого спектра відповідей на конкретне медикаментозне лікування, а також зміни реакції дитини на лікування у процесі самого курсу фармакотерапії.

Проте, як звичайно, дітям призначають екстрапольовану на їх вікову групу версію фармакотерапії для дорослих. Приблизно 80% ліків у США не мають в інструкції вказівок щодо дозування в педіатричній практиці. Тому педіатр часто змушений працювати з препаратами, про особливості дії яких у дітей відомо мало.

ДЕЯКІ ОСНОВНІ ОСОБЛИВОСТІ

Фахівці переважно одностайні в думці, що дозування препаратів у дітей, особливо в новонароджених, є складним. Новонароджені найгірше переносять побічну дію ліків, а терапевтичні помилки найчастіше трапляються саме у цій групі. Тут також найважче розпізнати прояви ефективності препарату або його токсичності. Швидкі зміни, які відбуваються в організмі дитини впродовж першого року життя, також не полегшують завдання для практичного лікаря.

Ще одна фармакокінетична особливість дітей раннього віку — швидші, ніж у старших пацієнтів, метаболізм та екскреція препаратів. Вона утримується аж до досягнення дитиною перехідного віку. Хоча вважають, що гормональні зміни в пубертатному віці можуть впливати на реакцію пацієнта на ліки, у виборі схеми лікування ця гіпотеза суттєвого значення не має. Тут враховують найперше масу тіла, або площу його поверхні, а також бажання пацієнта дотримуватися схеми лікування. Із інших чинників відіграють роль споживання алкоголю, наркотиків і куріння.

¹ В Україні — до 28 днів. (Прим. ред.)

АБСОРБЦІЯ

Зміни моторики травного каналу і його рН упродовж дитинства можуть суттєво вплинути на абсорбцію оральних ліків. У травному каналі недоношених новонароджених може повністю всмоктуватися альбумін, який не проникає через зрілішу стінку кишки. Наявність у шлунку амніотичної рідини в перші дні після народження спричинює лужне рН, і хоча в новонароджених рН шлункового вмісту швидко змінюється в бік більшої кислотності, цей показник не досягає рівня, характерного для дорослих, до 3—7-річного віку. Упродовж цього часу абсорбція оральних препаратів пеніциліну, карбамазепіну, діазепаму і дигоксину інтенсивніша, ніж у старших вікових групах. Натомість вищі показники рН шлункового середовища пригнічують абсорбцію інших ліків, зокрема ацетамінофену (парацетамолу), фенобарбіталу і фенітоїну.

Евакуація шлункового вмісту в новонароджених відбувається повільно, отже, абсорбція буває інтенсивнішою, бо ліки перебувають у шлунку довше і потрапляють у кишки повільніше. Шлунок спорожнюється швидше лише після досягнення дитиною 6—8-місячного віку. Проте транзит через травний канал у таких дітей є прискореним і передбачити його швидкість неможливо. Це важливо пам'ятати, призначаючи дітям препарати пролонгованої дії. Якщо пасаж препарату через травний канал надто швидкий, то його абсорбція, а отже, і терапевтичний ефект будуть недостатніми.

Місцеві ліки, наприклад антибіотики і антипедикульозні препарати, які переважно застосовують у дітей, потребують ретельного дотримання інструкції. Шкіра — найбільший за площею орган, а відношення площі поверхні тіла до маси у дітей більше, ніж у дорослих. Отже, на практиці це означає більший потенціал щодо всмоктання ліків через шкіру. Шкіра дитини також тонша і чутливіша, тому препарати через неї проникають легше, особливо через її ушкоджені або вкриті пелюшками ділянки. До того ж маленькі діти можуть злизувати ліки зі шкіри або пов'язки.

Ректальні супозиторії можуть не забезпечувати достатньої абсорбції препаратів, тому їх варто уникати. Діти рідко втримують мильця достатньо довго, щоб всмокталася повна доза препарату. До того ж інтенсивність васкуляризації в кожній дитині є різною, що також впливає на швидкість всмоктання ліків. Ці лікарські форми можуть також спричинити місцеве подразнення або травми. Проте ректальні супозиторії в деяких ситуаціях дуже зручні, зокрема, при необхідності дати антиеметики дитині, яка блює. При потребі цим же способом дають антипіретики та антиконвульсанти. Переконайтесь у тому, що в мильці, яке вводите, є потрібна доза препарату; за необхідності ввести половину дозу супозиторій ділять поздовж.

РОЗПОДІЛ ЛІКІВ В ОРГАНІЗМІ

У дітей частка води в організмі та позаклітинної рідини більша, ніж у дорослих, і це головний чинник, що впливає на розподіл ліків в організмі. Водорозчинні препарати, наприклад гентаміцин, розподіляються в тілі дитини рівномірніше, тому концентрація їх у сироватці крові є нижчою. Отже, дози такого препарату мусять бути порівняно вищими, ніж у дорослих. Наприклад, пацієнтові з нормальною функцією нирок віком від 6 місяців до 5 років для досягнення терапевтичного рівня гентаміцину в сироватці крові 4—6 мкг/мл призначають 7,5 мг/кг на добу у трьох дозах. Натомість дітям віком від 5 до 10 років призначають 6 мг/кг на добу у трьох рівних дозах, а пацієнтам віком понад 10 років — 4,5 мг/кг. Хоч передозування в педіатрії завжди є проблемою, призначення надто низьких доз препарату пацієнтові з важкою інфекцією може бути фатальною помилкою.

Розподіл ліків в організмі залежить також від співвідношення маси м'язів та жирової тканини. У недоношеної дитини на жирову тканину припадає лише

3% маси тіла порівняно з 12% у доношеної, 30% в однорічного малюка і приблизно 18% у дорослого. Отже, в новонароджених з низькою відносною часткою маси жирової тканини жиророзчинні ліки (наприклад вітаміни А і Е) недостатньо розподіляються в організмі, створюючи високу концентрацію в сироватці крові. Тому потрібно зменшувати дозу таких ліків, щоб уникнути токсичного ефекту.

Низький рівень білка в сироватці крові (зокрема альбуміну), що є типовим для першого року життя, веде до високої концентрації вільних активних молекул препарату (зв'язані з білковими молекулами лікарські речовини не є терапевтично активними). Ще однією особливістю фармакокінетики в педіатрії є вища проникність гематоенцефалічного бар'єра, а за деяких обставин вона зростає ще більше. Наприклад, запальний стан мозкових оболонок при менінгіті полегшує проникнення в нервову систему багатьох препаратів: ампіциліну, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтріаксону, піперациліну, тикарциліну та ванкоміцину.

У новонароджених з низькою відносною часткою маси жирової тканини жиророзчинні ліки недостатньо розподіляються в організмі, створюючи високу концентрацію в сироватці крові.

Низький рівень білка в сироватці крові, що є типовим для першого року життя, веде до високої концентрації вільних активних молекул препарату.

Ще однією особливістю в педіатрії є вища проникність гематоенцефалічного бар'єра

МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕКСКРЕЦІЯ

Нирки новонародженого незрілі, це ж стосується системи ензимів цитохрому Р-450, яка локалізується в печінці та кишках. “Синдром сірої дитини” — ілюстративна назва клінічної картини інтоксикації хлорамфеніколом (левоміцетином), яка проявляється циркуляторним колапсом, ціанозом, депресією міокарда та смертю, виникає в недоношених немовлят і доношених новонароджених, яким дають звичайні дози цього препарату (75—100 мг/кг/добу). Недорозвинута ензимна система печінки неспроможна адекватно зв'язати цей препарат, що призводить до досягнення його смертельного рівня в сироватці крові. Лікування є ефективним, якщо дози хлорамфеніколу знижують до 15—50 мг/кг/добу.

До однорічного віку ферментні системи печінки не лише досягають властивої для дорослих активності, а навіть перевищують її, можливо, тому, що на одиницю маси тіла припадає більша маса печінкової тканини. Цей феномен найяскравіше проявляється між 2 і 6 роками, але залишається актуальним до 10—12-річного віку. Деякі ліки таким дітям потрібно призначати в більших дозах або частіше. Класичні приклади — фенітоїн і теофілін. Так, звичайна підтримуюча доза фенітоїну становить 8—10 мг/кг/добу для дітей віком від 6 місяців до 3 років і поступово зменшується з віком до 4—6 мг/кг/добу для дорослих. Загалом, вибір дози залежить ще й від того, чи приймаються одночасно якісь інші ліки, а також від генетичних особливостей. Трапляється, що різні діти потребують ліків у різних дозах.

Аналогічно, оральна підтримуюча доза теофіліну, при якій рівень препарату в сироватці крові утримується близько 10 мкг/мл, становить 20—24 мг/кг/добу в

дітей віком від 1 до 9 років порівняно з 16 мг/кг/добу — для дітей 9—12 років, 13 мг/кг/добу — для підлітків 12—16 років, які не курять, та 10 мг/кг/добу (але не більше 900 мг/добу) для дорослих, які не курять. Теофілін також застосовують у неонатології для лікування ідіопатичного апное недоношених. Проте в цій популяції теофілін піддається метаболізму з утворенням як проміжного продукту кофеїну; такі особливості його фармакодинаміки залишаються впродовж перших 30-ти днів після народження. Отже, в цієї групи пацієнтів треба ретельно спостерігати за вмістом у сироватці крові і теофіліну, і кофеїну. Ось чому на практиці надають перевагу кофеїну, який має довший період півиснування.

У новонароджених нирки працюють на 20% потужності, характерної для дорослих, що сповільнює елімінацію багатьох ліків: аміноглікозидів, дигоксину, індометацину, пеніцилінів. Необхідним є ретельне спостереження за появою побічних ефектів ліків. Швидкість гломерулярної фільтрації у дітей (ШГФ) у перші місяці після народження зростає приблизно до 50% і до 6-місячного віку досягає рівня, який можна порівняти з ШГФ у дорослих. Далі до 3-х років вона перевищує властивий для дорослих рівень, отже, ліки в таких дітей виводяться швидше. Саме швидшою елімінацією та зв'язуванням у тканинах можна хоча б частково пояснити необхідність вищих доз дигоксину в таких пацієнтів.

На метаболізм та екскрецію препаратів може впливати і сама хвороба. Наприклад, у дітей з кістозним фіброзом (муковісцидозом) тубулярна секреція посилена, що призводить до швидшої елімінації ліків, зокрема аміноглікозидів. Треба пам'ятати, що діти, як і дорослі, можуть мати генетичні дефіцити ряду ферментів, що призводить до сповільненої елімінації ліків. Відомим прикладом цього є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

ВИБІР СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

Мета фармакотерапії — викликати достатню реакцію організму на ліки без супутнього побічного їх ефекту. Проте дитяча фармакологія — це відносно нова дисципліна, оскільки дію багатьох ліків на організм дитини ще не вивчено. Однак є мало препаратів, абсолютно протипоказаних дітям. Діти, як і дорослі, можуть важко захворіти і потребувати лікування сильними фармакологічними препаратами, такими як антиаритміки, антикоагулянти, антипсихотичні, антиретровірусні, антиревматичні, хіміотерапевтичні засоби та імуносупресори.

Наприклад, фторохінолони, яких раніше вважали небезпечними для застосування в педіатрії, виявились успішними в лікуванні важкої інфекції у дітей з муковісцидозом. Хоча в експериментах на тваринах з'ясовано, що вони можуть пошкоджувати суглобовий хрящ у процесі його розвитку, лікарі, які лікують дітей з важким муковісцидозом, не мають альтернативи, якщо ризик цього ускладнення порівняти з користю від препарату. На основі серії повідомлень можна твердити, що при абсолютній необхідності цю групу препаратів можна застосовувати цілком сміливо.

Інші ліки, яких переважно уникають в педіатрії, — це тетрацикліни, які змінюють забарвлення постійних зубів, якщо їх приймають діти віком до 9 років. Кодеїн та декстрометорфан як протикашлеві засоби є поганим вибором для немовлят, оскільки в них фактично ще не функціонує CYP 2D6 — специфічний фермент системи цитохрому P-450, який перетворює кодеїн у морфін. Крім того, немовлята на відміну від старших дітей дуже чутливі до пригнічення дихального центру. Морфін не застосовують у маленьких дітей як протикашлевий засіб не лише через його токсичність, а й через те, що немовлята неспроможні перетворювати його в активну форму. Аспірин маленьким дітям не рекомендують через загрозу розвитку синдрому Рея. Вальпроєва кислота в дітей віком до 2 років може бути гепатотоксичною. Загалом токсичний хлорамфенікол застосовують тільки у виняткових ситуаціях.

Загалом, існує таке золоте правило: перед призначенням ліків поміркують, чи справді вони потрібні дитині. Наприклад, більшість центрів опротестовують доцільність призначення антибіотиків, якщо немає очевидних проявів інфекції. Крім того, намагайтеся призначати ліки, які підтримуються широким педіатричним досвідом. Уникайте рутинного продовження лікування, якщо ліки можна призначити в менших дозах або відмінити. Врахуйте вік пацієнта, його комплекцію та анамнез. Важливо знати, які ліки одночасно приймає дитина, у тому числі засоби, дозволені для безрецептурного продажу, трави і вітаміни.

Загалом, існує таке золоте правило: перед призначенням ліків поміркують, чи справді вони потрібні дитині

РОЗРАХУНОК ДОЗИ

Дозу більшості препаратів визначають на основі маси тіла дитини. Певним орієнтиром є вік, проте загалом він лише визначає приблизні розміри тіла пацієнта. Зрештою, двоє трирічних малюків можуть перебувати на різних кінцях кривої зросту. Оскільки відповідні вікові особливості метаболізму також впливають на необхідну дозу, як, наприклад, теофіліну або дигоксину, то вік і масу тіла враховують одночасно. У деяких пацієнтів ще одним критерієм є порушення функції органів.

Площа поверхні тіла, виражена в квадратних метрах, враховує зріст і масу пацієнта. Цей критерій найточніший за умови, якщо його визначити коректно, і його застосовують при дозуванні ліків, для яких точність має принципове значення, наприклад засобів для хіміотерапії. З цією метою найчастіше застосовують номограми.

Якщо фармакологічний препарат має велику терапевтичну широту і дозується на основі маси тіла, масу пацієнта оцінюють з похибкою до 10% дійсної, оскільки це мало впливає на загальну дозу препарату (часто батьки точної маси дитини не знають). Якщо маса тіла дитини наближається до 40–50 кг, то їй необхідні такі ж дози ліків, як дорослим. Завжди перераховуйте дозу двічі: якщо вона перевищує дозу, допустиму для дорослих, то переконайтесь, що ваші підрахунки справді правильні. Це не обов'язково означає, що ви допустили помилку. Врахуйте, що деколи доза препарату для дитини повинна бути вищою, ніж для дорослого. Наприклад, добова доза фенітоїну для шестирічної дитини може становити 400 мг на добу — більше, ніж для дорослого. Дитина з вагою 40 кг, яка потребує 10 мг/кг препарату, або вагою 30 кг, що потребує 15 мг/кг, може справді отримувати більшу ніж “дорослу” дозу.

Водночас переконайтесь, що ви правильно підраховали індивідуальну дозу. Частою і небезпечною помилкою є забути поділити добову дозу на кілька разових доз, тобто сплутати її з разовою дозою, яку дають повторно впродовж дня. Наприклад, загальну добову дозу дигоксину (10 мкг/кг) потрібно давати як 5 мкг/кг кожні 12 годин (а не 10 мкг/кг через кожні 12 годин).

Якщо маса тіла дитини наближається до 40–50 кг, то їй необхідні такі ж дози ліків, як дорослим

ВИБІР ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Для дітей з серйозними захворюваннями єдиним шляхом введення препаратів є парентеральний. Або парентеральне введення ліків може бути більш надійним, коли, незважаючи на всі зусилля, дитина не хоче приймати препарат в оральній формі, або якщо батьки або опікуни не можуть запам'ятати, як правиль-

но давати препарат. Зрештою, для того, щоб маленька дитина отримала належну дозу препарату, потрібно, щоби хтось подбав про це.

Пам'ятайте, що потрібна доза ліків може змінюватися залежно від лікарської форми, в якій дають препарат. Наприклад, для ліків із вираженим ефектом першого проходження (які піддаються метаболізму в печінці ще до потрапляння в судинне русло) парентеральна доза буде суттєво менша від оральної, оскільки в першому випадку препарат потрапляє безпосередньо в кровоносне русло. Наприклад, при лікуванні аритмії оральну терапію пропранололом починають з дози 0,5—1 мг/кг/добу, а при повільному внутрішньовенному введенні препарату впродовж 10 хвилин вона становить 0,01—0,1 мг/кг (з максимальною дозою 1 мг для немовлят і 3 мг для дітей віком понад рік). Натомість фармакокінетична особливість орального хлорамфеніколу — його вища біодоступність: препарат швидше і повніше всмоктується з травного каналу, ніж внутрішньовенний хлорамфеніколу сукцинат, який значною мірою елімінується нирками ще до того, як потрапляє в кровоносне русло.

Все ж діти найчастіше отримують ліки орально. Це рідкі або тверді лікарські форми препаратів як швидкої, так і пролонгованої дії. Безперечно, рідкі ліки легше дати маленьким дітям, вони швидше абсорбуються і їх можна легко титрувати, якщо треба дібрати нестандартну дозу. Таблетки деколи важко подрібнити, і, зрештою, батьки, які бояться, що тверді ліки можуть потрапити дитині в дихальні шляхи, почувають себе комфортніше, якщо дають препарати в розчині.

Врахуйте також, який препарат ви маєте намір призначити, — оригінальний чи генерик. Пам'ятайте, що біодоступність ліків різного виробництва може коливатись у межах 10%. Якщо щоразу призначають ліки іншого виробництва, рівень препарату в сироватці крові може коливатися, і складно досягнути його стабільного рівня, що важливо, наприклад, для протисудомних препаратів. Цієї проблеми можна уникнути, щоразу призначаючи ліки одного і того ж виробництва.

Також не забувайте, що неактивні інгредієнти можуть спричинити побічні ефекти. Серйозним прикладом цього є смертельні наслідки у дітей з непереносимістю фруктози, які отримували сорбіт. Сульфіти, які застосовують як консерванти, можуть спричинити ядуху і диспное у дітей з реактивною хворобою дихальних шляхів. Жовтий барвник тартазин може призвести до важких реакцій у дітей з непереносимістю аспірину. Розчинники, які містять алкоголь, можуть мати пригнічуючу дію на маленьких дітей. Проте більшість розчинників, які нині застосовують, не містять алкоголю та барвників.

ЛОЖЕЧКА ЦУКРУ ТА ІНШІ ХИТРОЦІ

Не варто пропускати повз увагу смак ліків. Батькам може не вдатися вмовити дитину прийняти ліки ще раз, якщо вони були несмачні, або ж дитина виплюне ліки, і ви зможете лише здогадуватись, яку частину дози вона все-таки проковтнула. Покуштуйте самі ті препарати, які ви найчастіше призначаєте, щоби зрозуміти, що саме ви змушуєте дитину ковтати. Наприклад, цефалоспорини завжди гіркі, незважаючи на всі намагання поліпшити їх смак.

Треба намагатися поліпшити смак ліків, не забуваючи водночас про необхідність уникнення їх руйнування. Звичною тактикою є давання дитині охолоджених рідких препаратів. Холодильник дає змогу зберегти стабільність антибіотиків, а охолодження допомагає пацієнтові проковтнути розчин, допоки він розпливеться по язичку. До того ж охолодження пригнічує запах ліків, що також важливо. Крім антибіотиків, можна охолоджувати й інші препарати. Переконайтеся лише, що при низькій температурі препарат не руйнується. Наприклад, антибіотик кларитроміцин при зберіганні в холодильнику перетворюється на гель.

Ще одна хитрість — перемішати ліки з чимось смачним, наприклад, шоколадним сиропом, яблучним пюре або фруктовим пуншем. Проте врахуйте, що всі ці продукти мають різний показник рН. Змішувати ліки з їжею не завжди безпечно. Медикаменти не можна давати немовлятам у пляшечці, оскільки, якщо вони не до кінця висмокчуть її вміст, ви не зможете довідатись, яка доза препарату потрапила в організм. Крім того, ліки можуть налипати на стінку пляшечки. Старшим дітям можна запропонувати заїсти ліки печивом або запити холодним напоєм. Загалом, діти не люблять жувальних таблеток, від яких смак ліків залишається у роті довше, ніж від рідких форм.

Можна запропонувати перемішати розчавлену таблетку або вміст капсули з яблучним пюре або іншою їжею подібної консистенції, якщо ліки недоступні в рідкій формі. Попередньо переконайтесь, що ліки можна приймати таким способом. Наприклад, розчавлення таблеток, які повинні розчинитися в кишках, позбавляє їх захисної оболонки. Це особливо стосується омепразолу, капсули якого потрібно ковтати цілими (гранули препарату розчиняються в лужному середовищі). Якщо дитина не може цього зробити, треба висипати вміст капсули в якийсь кислий сік, наприклад, яблучний або з журавлини. Запивання омепразолу молоком, яке підвищує рН шлункового вмісту, спричинює надто швидке вивільнення препарату і знижує його ефективність. Дитину треба навчити ковтати капсулу цілою, бо якщо вона її розжувє, лікування зведеться нанівець. До того ж при розжовуванні капсул дитина може аспірувати їх вміст.

Для полегшення дозування ліків запропоновано багато допоміжних засобів. Батькам, які мусять розділити таблетку на кілька частин, будуть корисними спеціальні розколювачі, а застосування пристрою для розчавлювання таблеток є певнішим, ніж роздушування їх між двома ложками. Дозувальні піпетки і ложечки дають змогу уникнути марнування препарату та, що навіть важливіше, точніше дотримуватись дози. Домашні чайні ложечки переважно не вміщають точно 5 мл — стандартного для них об'єму. Прилади-спейсери особливо важливі при інгаляційному прийманні препарату. Звичайні інгалятори потребують більшої вправності правої руки, ніж на це спроможна маленька дитина. Дозуючий інгалятор вимагає, щоб між натисканням на кнопку і вдихом був певний проміжок часу. Добрим засобом для ін'єкційного введення ліків є автоматичний ін'єктор. Пацієнт натискає на кнопку, після чого голка автоматично вводиться в шкіру — процедура суттєво легша, ніж самостійне виконання ін'єкції шприцем.

МОНІТОРИНГ

Ретельно спостерігаючи за станом дитини, ви зможете швидко помітити побічні ефекти та неадекватну відповідь на медикаменти. Остання може бути наслідком ненайліпшого вибору препарату, метаболічних аномалій, недостатньої дози або непунктуальності виконання ваших рекомендацій. Потрібно довідатись якомога більше як про пацієнта, так і про ліки, які ви маєте намір призначити. Інакше кажучи, вивчіть фармакокінетику препарату, довідайтесь, якого ефекту можна сподіватися від його застосування і яку побічну дію він може спричинити. Зверніть увагу на те, чи не було в пацієнта в минулому проблем, пов'язаних із прийманням ліків. Якщо відомо, що хворий з дисфункцією нирок приймає препарат, який виділяється головним чином через нирки, ви будете насторожені щодо появи побічних проявів.

Мабуть, найлегше спостерігати за пацієнтом, якщо обрати якийсь об'єктивний параметр, динаміку якого можуть оцінити самі батьки. Наприклад, це може бути температура тіла дитини або ж її активність, що дає навіть достовірнішу інформацію. При пневмонії таким критерієм є хрипи, а при інфекціях травного каналу — діарея. Батьків дитини, яка приймає стимулюючий препарат, треба попро-

сити звернути увагу на те, чи не має вона проблем зі сном, чи не втрачає вагу та чи не прискорений у неї пульс.

Порадьте батькам звернути увагу на появу неспецифічних симптомів, які можуть бути проявами токсичності ліків у немовлят. Наприклад, переконливим проявом токсичності теофіліну в немовлят є діарея. Блювання і збудження не можна необачно списувати на колику: ці симптоми також можуть бути проявами глікозидної інтоксикації. Фармакотерапія в педіатрії завжди складна тому, що маленькі діти не можуть самі звернути вашу увагу на побічні прояви ліків.

Оскільки різка зміна ваги або рідинного балансу можуть вплинути на реакцію на ліки, рекомендується регулярно зважувати дуже маленьких дітей або пацієнтів, що страждають від дегідратації. При суттєвій зміні маси тіла дозу препаратів розраховують наново.

Моніторинг вмісту препарату в сироватці крові здійснюють у випадках, якщо пацієнт приймає ліки з вузькою терапевтичною широтою або якщо терапевтичний ефект суттєво залежить від цієї величини. Якщо дитина добре реагує на лікування і не має проявів токсичності, а вміст препарату в сироватці є стабільним, необхідності частого виконання таких досліджень немає. Проте недостатня реакція на препарат вимагає саме такого дослідження. Трапляється, що передозування препарату клінічно є дуже близьким до приймання недостатніх його доз. Водночас таке дослідження дає змогу простежити, чи справді пацієнт регулярно приймає ліки.

Маючи намір дослідити рівень препарату в сироватці крові незабаром після його призначення або зміни дози, зовсім необов'язково очікувати, доки мине 4—5 періодів його півіснування. Дозування загалом не залежить від періоду півіснування; майже всі ліки дозують незалежно від цієї величини. Наприклад, період півіснування для фенобарбіталу становить 1—5 днів, а стабільні його концентрації в сироватці крові виникають лише через 25 днів від початку лікування.

Не забувайте, що кров на аналіз завжди потрібно брати тоді, коли можна сподіватися найнижчої концентрації препарату (перед прийманням наступної дози). Інакше кажучи, таким чином можна уникнути спокуси змінити дозу тоді, коли це непотрібно. Уявіть собі, що останній аналіз було зроблено через 2 години після приймання ліків, тоді як два попередні — через 6 і 8 годин. Безперечно, останній рівень буде найвищим, отже, не обміркувавши ситуацію, можна зробити поспішний висновок про зростання концентрації препарату.

Іноколи потрібно визначити вміст незв'язаного препарату в сироватці крові, а саме коли при загальному його нормальному рівні у пацієнта виникають прояви токсичності. Таке трапляється у хворих із надто низьким вмістом альбуміну, які приймають ліки, що інтенсивно зв'язуються білками. Тоді більша частина дози препарату не може депонуватися у зв'язаній формі, циркулює у крові в активному стані і спричинює симптоматику передозування.

ДОДАТКОВІ ПЕРЕСТОРОГИ

Вичерпний, розбірливий рецепт дає змогу уникнути багатьох непорозумінь. Крім інформування, який саме препарат ви маєте намір призначити, вкажіть вагу та вік пацієнта, щоб фармацевт міг перевірити правильність дози. Чітко вкажіть, якої сили і яку форму препарату ви рекомендуєте, якщо їх є в наявності кілька. Уточніть величину кожної дози. Наприклад, замість “по пів чайної ложки двічі на день” ліпше написати “по 2,5 мл двічі на день”. Вкажіть також, скільки міліграмів препарату ви призначаєте на одиницю маси тіла. Чим більше інформації буде в рецепті, тим імовірніше, що пацієнт точно виконає ваші вказівки.

Уникайте латинських абrevіатур. Вказуючи дозу, не пишть коми і нуля після неї в кінці дози, яка є цілим числом (напр., пишть 25 мг, а не 25,0 мг): з часом

кома може стертися, і пацієнт (що особливо небезпечно в педіатрії) отримає в 10 разів більшу дозу препарату.

Регулярно переглядайте дозу в маленьких пацієнтів, які швидко ростуть. Повторний огляд дає також змогу додатково перевірити ефективність лікування і появу небажаних симптомів. Не виписуйте рецептів на велику кількість препарату, для того щоб пацієнт повертався до вас частіше, і ви могли перевірити динаміку. Це особливо важливо тоді, коли пацієнт приймає ліки з вузьким терапевтичним діапазоном. Якщо ви змінили дозу препарату, який пацієнт приймає тривало, внаслідок необхідності короточасного призначення інших ліків, не забудьте знову переглянути дозу, коли цей другий препарат буде відмінено.

Те, про що переважно забувають: засоби, дозволені до безрецептурного продажу, можуть мати різний склад без зміни назви препарату, або ж у склад препарату вводять нові речовини. Тому час від часу обов'язково цікавтеся складниками таких ліків, аби переконатися, що ви не пропустили таких змін. Вимагайте від пацієнтів, щоб вони приходили в амбулаторію з усіма ліками, які вони приймають, і всіма рецептами. Постійно нагадуйте батькам, що ліки, які продаються без рецепта, не завжди безпечні при безконтрольному прийманні. Наприклад, батьки схильні давати дитині з гарячкою надто високі дози парацетамолу.

Переконайтеся, що батьки справді зрозуміли те, що ви від них вимагаєте. Спочатку дайте усні рекомендації, а потім додатково залишіть для них інформацію письмово. Заохочуйте батьків задавати запитання і обов'язково залишіть свій номер телефону на випадок, якщо запитання виникнуть пізніше. Поясніть, що лікування — це процес, який удосконалюється методом проб і помилок, і те, що ефективне на одній стадії захворювання, може стати недостатнім у майбутньому.

Підготувала *Зореслава Городенчук*