

Н.С. Тусупбеков, Ш.С. Сайлау

студенты 3 курса школы «Фармации» специальности «Технология фармацевтического производства» Казахстанского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ И СПОСОБЫ ИХ РЕШЕНИЯ

В данной статье рассмотрены проблемы дозирования лекарственных форм, предназначенных для детей и предложены пути их решения.

Ключевые слова: ВОЗ, дети, лекарственные формы, методы дозирования

Актуальность

Педиатрическая популяция – это слой населения, который считается детьми, а детским возрастом считают первые 14 лет жизни [1]. Для данной категории популяции принято применять специальные лекарственные формы, которые несут характер безопасности, удобства, а также визуальной привлекательности, для более повышенного проявления интереса их приема детьми. Однако, специальных лекарственных форм в мире разрабатывается в недостаточном количестве. Поэтому, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определила решение данной задачи одной из целей тысячелетия. В процессе разработки «детского» лекарственного препарата вызывает сложность определение дозы активного компонента [2].

Цель: Предложить альтернативный метод дозирования для детских лекарственных форм.

Методика: В процессе исследования проблемы использовались литературные источники по данной теме.

Признательность: Авторы выражают благодарность и глубокую признательность к. фарм. н., лектору кафедры фармацевтической технологии «Казахстанский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова» Раганиной Карлыгаш Тлеубергеновны за советы и ценные замечания при работе над данной статьей.

Введение:

Согласно данным ВОЗ в феврале 2018 года, каждый час в мире умирало 1000 детей в возрасте до пяти лет. Более 50% случаев смерти детей в возрасте до пяти лет происходили в результате острых респираторных инфекций – пневмонии (17%); диарейных заболеваний (17%); неонатальных тяжелых инфекций (9%); малярии (7%) и ВИЧ/СПИДа (2%).

Причины оставшихся 50% случаев смерти включают корь (4%), неинфекционные болезни (4%), травмы (4%), другие инфекции и паразитарные заболевания (9%) и другие причины неонатальной смерти (27% - включая недоношенность, родовую асфиксию, врожденные пороки развития). И эти данные с каждым годом прогрессируют в негативную сторону [3].

Для понижения детской смертности, необходимо не только находить новые лекарственные препараты, но также заново пересмотреть создание существующих выпускаемых лекарственных средств.

Процесс создания лекарственных средств включает множество исследований и испытаний: лабораторных, микробиологических, клинических, стандартизаций по нормам Good Manufacturing Practice (GxP). Проведение всех этих мероприятий позволит гарантировать безопасность и эффективность нового лекарственного препарата [4].

Сейчас на мировом фармацевтическом рынке, по данным экспертов ВОЗ, 75% детских заболеваний не имеют специально назначенных ЛС. Причина недостатка ЛС кроется в том, что большинство медикаментов предназначено именно для взрослых людей и 80% клинических исследований проводились на взрослых людях. Что касается детей, то у них гораздо меньше клинических исследований, потому что необходимо получить подписанное добровольное согласие на проведение испытаний на детях, что затрудняет проведение клинических исследований [5].

Из-за недостатков нормативно дозированных ЛС для детей, большинство сотрудников здравоохранения прибегают к применению “off-label use of drugs”, что подразумевает под собой назначение ЛС, которые еще не получили согласие государственных регулирующих органов исполнительной власти [6].

Следует обязательно указать, что при фармакотерапии в педиатрии, в режиме “off-label”, присутствует высокий риск проявления побочных эффектов лекарственных веществ, что может привести к летальному исходу. И часто это обнаруживается при назначении тяжелых антибиотиков, но, конечно же, при изучении анатомо-физиологических свойств организма ребенка можно облегчить выбор дозировок ЛС при различных заболеваниях. В современной практике создания лекарственных средств для детей необходимо строго учитывать все параметры анатомо-физиологических особенностей детского организма. Это особо важно при промышленном производстве ЛС, когда дозировка определенных компонентов может не подойти для организма какого-либо ребенка, и отрицательно сказаться на его анатомо-физиологических параметрах.

Обсуждение:

Говоря об анатомических и физиологических особенностях детского организма, следует учитывать пропорции тела ребёнка. Например, у новорождённых детей длина головы составляет 1/4 длины тела, в то время как пропорции тела взрослого человека составляют 1/8. Если говорить о детях более старшего возраста, то у детей с 5 до 7 и с 10 до 12 лет замечается активный рост массы тела и длины, а также в период полового созревания [7]. С изменением физических показателей, также происходят качественные изменения внутри организма детей. Помимо роста длины и массы тела, функциональность органов также меняется и происходит развитие мышечных и костных систем. Мышечная система у детей от 2 лет развита всего на 30%, а у взрослого организма 40-45%. Кровообращение в мышцах детей от 3 до 7 лет значительно меняется в лучшую сторону. К тому же, восстановление кожи у детей значительно отличается от взрослого организма, но её функциональная защита намного слабее. Что касается органов дыхания, то у детей потребность в кислороде на расчёт массы тела, выше в 3 раза в отличие от взрослых, но при этом органы дыхания у детей считаются незавершёнными в своей структуре и функциональности [7].

При разработке нового лекарственного препарата важно изначально определиться с его лекарственной формой. Необходимо учитывать, что малышам затруднительно глотать крупные таблетки. Для организма младенцев более выгоден суппозиторий или жидкие лекарственные формы [8]. Для лечения детей с хроническими заболеваниями, принимающие несколько лекарственных препаратов в день, самым лучшим методом является комбинированное лекарство, то есть несколько активных веществ в одной лекарственной форме. Жидкие ЛС, такие как сиропы, эмульсии, растворы, суспензии имеют весьма высокую биодоступность при поступлении в организм [9]. Это связано с тем, что усвоение организмом жидких лекарственных веществ выше [10]. При приеме таблеток, биоактивность наблюдается спустя 20-30 мин после приема внутрь, но плюсы твердых ЛС в стабильности, точности дозирования [11]. Немаловажен вкус лекарственного препарат; для этого применяют вкусовые добавки и подсластители. В процессе создания педиатрических лекарственных средств такая практика встречается довольно часто [13]. Но применение подсластителей никак не отражается на появление кариеса [14]. При разработке лекарственного препарата для детей важно учитывать и внешний вид лекарственной формы - она должна быть интересна для детей.

Учитывая все вышеперечисленные анатомо-физиологические показатели необходимо тщательно подходить к процессу производства лекарственных средств для детей. Каждый фармацевтический препарат педиатрического назначения должен быть произведен с учетом всех параметров и с соблюдением надлежащих стандартов. А именно, при разработке нового детского лекарственного препарата в его параметры должны быть заложены такие показатели как вес ребенка, биодоступность, путь введения, путь выведения, вспомогательные вещества, размер, вкус, цвет, форма и др. [12].

Для соблюдения всех параметров и особенностей детского организма необходимо корректно определить дозу детского лекарственного препарата, что затруднительно из-за запрета на проведение клинических испытаний на детях, из-за чего на фармацевтическом рынке ощущается нехватка в детских лекарственных препаратах.

Решение:

Одним из решения является - введение лекарственного средства в форму жевательных таблеток или резинок, а также расширение их производства. Данная форма удобна и привычна для детей, а также в психологическом плане не вызывает отторжения, что облегчит прием лекарственного препарата. Помимо этого, применение в жевательных резинках корригентов вкуса поможет скрыть горечь лекарственного средства. Высвобождение активного вещества (АВ), можно контролировать с помощью солибулизаторов и установить минимальное время жевательных действий для полного выделения АВ [9].

Второй метод заключается в изготовлении ЛП для детей в условиях аптечного производства. Данный метод набирает популярность в Европе, потому что позволяет учитывать особенности развития ребенка и проводить щадящую, для растущего организма, терапию синтетическим препаратом, изготовленным по индивидуальной прописи. Данный метод согласуется со стандартом GPP в части обеспечения рационального применения рецептурных лекарственных препаратов [16].

Заключение:

В заключении хотелось бы отметить, что фармацевтическая отрасль активно развивается и ищет возможности разработки эффективных детских лекарственных препаратов. Также, возможности современных исследовательских лабораторий включают методы и методики проведения экспериментов *in vitro*, то есть вне живого организма, на культуре живых клеток или в бесклеточной модели, что также положительно влияет на процесс разработки детских лекарственных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 «Особенности детского организма» //Газета "Вестник Кипра" Выпуск № 443 от 26 марта 2004 г.
- 2 Bulletin of the World Health Organization 2009; 87:231-237
- 3 The Future for Women and Children: UNICEF and WHO Joint Statement on Strengthening Civil Registration and Vital Statistics (CRVS) February 2018
- 4 Шодиева Н.Б., Ахмедова Д.Т., Юнусова Х.М., К вопросу разработки технологии детских лекарственных форм на основе циннаризина. // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ), Фармацевтические науки, 2016 г., №1 с. 165-166.
- 5 О проблемах и задачах в области производства детских лекарственных форм // Лекарственные формы, Фармпробег, 2019
- 6 Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Постников С.С., Белоусов Ю.Б., Опыт "off-label" назначений в педиатрическом стационаре // Клиническая фармакология, Лечебное дело 2014 г., № 1 с. 4-6.
- 7 Ю.А. Гончарова, Возрастная анатомия, физиология и гигиена // Воронежский государственный университет, 2008 г.
- 8 Классификатор лекарственных форм // Еженедельник «Аптека». – 2002 г. - № 31. - с. 7.
- 9 Yeung WV, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? Pharm. World Sci. 2005, Oct; 27 (5): 399-402.
- 10 Всемирная организация здравоохранения. Лучшие лекарственные средства для детей. WHA A60/25. Доклад секретариата от 19 апреля 2007 г.
- 11 Michele TM, Knorr B, Vadas EB, Reiss TF. Safety of chewable tablets for children. Journal of Asthma 2002;39 (5): 391-403.
- 12 Mennella JA, Pepino M, Beauchamp GK. Modification of bitter taste in children. Dev. Psychobiol. 2003; 43; 120-127.
- 13 Llorens J. The physiology of taste and smell: how and why we sense flavours. Water Science & Technology 2004; 49(9):1-10.
- 14 Gilbertson TA, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. Current Opinion in Neurobiology 2000; 10(4):519-527.
- 15 Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392. «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик», Стандарт надлежащей аптечной практики (GPP) согласно приложению 5 к настоящему приказу

Тусупбеков Н.С., Сайлау Ш.С.

*С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің
“Фармация” мектебінің “Фармацевтикалық өндіріс технологиясы” мамандығының 3 курс студенттері*

**БАЛАЛАРҒА АРНАЛҒАН ДӘРІЛЕРДІҢ МӨЛШЕРЛЕМЕСІНДЕГІ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕР
ЖӘНЕ ОНЫҢ ШЕШУ ЖОЛДАРЫ**

Түйін: Бұл мақалада балаларға арналған дәрілік формалардың мөлшерлеу проблемалары талқыланады және оларды шешу жолдары ұсынылады.

Түйінді сөздер: ДДСҰ, балалар, дәрілік формалар, мөлшерлеу әдістері

Tussupbekov N.S., Sailau Sh.S.

*3rd year students of the "Pharmacy" school of the specialty "Technology of pharmaceutical manufacturing"
of the Kazakh National Medical University of S. D. Asfendiyarova, Almaty*

**ACTUAL PROBLEMS OF DOSING MEDICINES IN PEDIATIC
AND WAYS TO SOLVE THEM**

Resume: This article discusses the problems of dosage of pharmaceutical form intended for children and suggests ways to solve them.

Keywords: WHO, children, dosage forms, dosing methods