

О.В. Шутова
Харківська медична академія
післядипломної освіти

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Резюме

До лікарських засобів (ЛЗ), які призначаються дітям, висувають особливі вимоги. Насамперед, це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дитячого організму. Основні вимоги до цих ЛЗ - ефективність і безпека. Вікові особливості системи біотрансформації ЛЗ зумовлюють необхідність ретельного підбору режимів дозування використовуваних у новонароджених і дітей молодшого віку. Терапія захворювань печінки в дітей залишається складним питанням, особливо в дітей раннього віку. Принципи фармакотерапії захворювань печінки в дітей ґрунтуються на етіологічному й патогенетичному принципах з урахуванням ускладнень, супутньої патології та індивідуальної реактивності хворої дитини. Проблема лікування захворювань печінки в дітей залишається на сьогодні не вирішеною. Особливо складним є лікування вірусних та автоімунних гепатитів. Доцільними вважаються подальші доказові дослідження ефективності в дитячому віці як протівірусної, так і гепатопротективної терапії.

Ключові слова

Фармакотерапія, захворювання печінки, діти.

До лікарських засобів (ЛЗ), які призначаються дітям, висувають особливі вимоги. Насамперед, це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дитячого організму. Основні вимоги до цих ЛЗ – це їхня ефективність і безпека. Рішення щодо можливості використання певного ЛЗ в дітей різних вікових періодів приймається на основі спеціальних доклінічних досліджень. Згідно з вимогами Державного фармакологічного комітету МОЗ України, за відсутності таких досліджень в інструкції до лікарських препаратів зазвичай вказується, що вони протипоказані до застосування в дитячому віці.

ЛЗ для дітей не повинні містити допоміжних або діючих речовин, які впливають на ріст і розвиток тканин, знижують імунітет, є токсичними. Дітям у віці до року заборонено призначати спиртові ЛЗ. Важливо особливо наголосити, що для дітей не завжди ефективними та безпечними є фітопрепарати домашнього приготування. Вони погано дозуються, не відповідають вимогам за смаковими якостями, можуть спричиняти алергічні реакції. Так, проносні засоби на рослинній основі спричиняють у дітей надмірне подразнення слизової оболонки ШКТ, а при тривалому прийомі – навіть зміни на генетичному рівні. Вибір і використання медичних препаратів у педіатрії вимагає особливої обережності й відповідальності. У процесі лікування хворої дитини існує єдиний правильний шлях – принцип доцільності, необхідності та логічної виправданості призначення того чи іншого ЛЗ.

© О.В. Шутова

Для дітей використовують пероральний, ін'єкційний і ректальний шляхи введення препаратів: при цьому перевага надається першому з них. Рідкі лікарські форми, контактуючи з більшою площею слизової оболонки травного тракту, краще всмоктуються. Тому найзручнішими для прийому є сиропи або суспензії. Препарати повинні мати приємні органолептичні якості (смак, запах).

Вікові особливості дитини впливають на швидкість і повноту всмоктування ЛЗ. При застосуванні ЛЗ усередину зміни рН у різних відділах ШКТ можуть впливати як на стабільність, так і на ступінь іонізації ЛЗ. У новонароджених величина внутрішньошлункової рН є підвищеною (більше 4,0), насамперед, через зниження базальної секреції соляної кислоти. Тому застосування *per os* кислотонестійких ЛЗ призводить до їх більшої біодоступності в новонароджених, ніж у дітей молодшого чи старшого віку. І, навпаки, для ЛЗ – слабких кислот, у дітей молодшого віку можуть знадобитися вищі дози для досягнення терапевтичної концентрації в плазмі крові.

На здатність до розчинення та подальшого всмоктування ліпофільних ЛЗ впливають вікові особливості складу жовчі. У дітей відзначають «незрілість» процесів кон'югації й транспорту жовчних солей у просвіт кишечника, що призводить до нижчого їх вмісту порівняно з дорослими пацієнтами.

Процес контакту ЛЗ із поверхнею слизової оболонки тонкої кишки визначає перистальтика шлунка та кишечника. При народженні відбувається поси-

лення скорочень антрального відділу шлунка, що призводить до прискореного його випорожнення протягом першого тижня життя. Рухова активність кишечника також «дозріває» протягом раннього періоду дитинства, при цьому збільшується частота, амплітуда й тривалість скорочень. Уважають, що процеси як пасивного, так і активного транспорту різних речовин повністю «дозрівають» приблизно до четвертого місяця життя.

Швидкість усмоктування більшості ЛЗ у немовлят є меншою порівняно з дітьми старшого віку, а час досягнення максимальної концентрації ЛЗ найтриваліший у дітей раннього віку. Вікові відмінності активності ферментів клітин слизової оболонки кишечника, які беруть участь у метаболізмі ЛЗ, а також специфічних транспортерів, які можуть значно змінити біодоступність ЛЗ, вивчені недостатньо.

Особливості всмоктування залежно від віку простежуються й при інших шляхах введення ЛЗ. Посилене всмоктування ЛЗ через шкіру в новонароджених можна частково пояснити наявністю тоншого рогового шару, а також вищим ступенем шкірної перфузії та гідратації епідермісу порівняно з дорослими. Таким чином, системна дія ЛЗ при їх місцевому застосуванні в дітей є вираженішою, ніж у дорослих.

Знижений кровоток у м'язах і недостатня скорочувальна здатність м'язів, в які здійснюються ін'єкції, можуть зменшувати швидкість всмоктування ЛЗ у новонароджених. Однак вплив цих факторів на біодоступність ЛЗ може бути компенсовано порівняно вищою щільністю м'язових капілярів у дітей старшого віку.

Абсорбція ЛЗ, які вводяться ректально, є вираженішою в новонароджених і дітей першого року життя. Однак, у дітей молодшого віку відзначають вищу кількість високоамплітудних пульсуючих скорочень у прямій кишці, ніж у дорослих, що може спричиняти «вигнання» супозиторіїв.

Фармакологічна відповідь у дітей може значно відрізнятися від дорослих, насамперед, через «незрілості» систем розподілу, метаболізму та виведення ЛЗ. Вікові зміни фармакокінетичних процесів чинять значний вплив на чутливість до ЛЗ, який необхідно враховувати як при виборі самого препарату, так і в режимі його дозування.

Вікові зміни організму змінюють «фізіологічні простори», в які ЛЗ може потрапляти при розподілі. Порівняно великі за розміром позаклітинні простори та кількість міжклітинної рідини в новонароджених і дітей молодшого віку порівняно з дорослими призводять до нижчих концентрацій ЛЗ у плазмі крові, коли режим дозування ЛЗ переводять на кг ваги тіла. Слід зазначити, що вплив віку на обсяг розподілу ліпофільних ЛЗ незначний.

Зміни складу й кількості циркулюючих у плазмі крові білків, таких, як альбумін та α 1-кислий глікопротеїн, впливають на розподіл низки ЛЗ. Низький рівень білків у плазмі крові (включно з альбуміном)

у новонароджених і дітей молодшого віку спричиняє збільшення «вільної» фракції препарату, яка й чинить фармакологічну активність. Наявність фетального альбуміну (володіє зниженою спорідненістю до ЛЗ слабких кислот) і збільшення вмісту ендогенних сполук (білірубін, вільні жирні кислоти), здатних витіснити ЛЗ із місць зв'язування в новонароджених, може вносити певний внесок у формування вищих рівнів «вільної» фракції ЛЗ.

Хоча більша частина ЛЗ проникає в тканини з крові шляхом пасивної дифузії за градієнтом концентрації, функціонування специфічних транспортерів забезпечує проникнення деяких ЛЗ до молекул-мішеней. Одним із таких транспортерів є глікопротеїн-P, що належить до так званого АТФ-зв'язувального касетного сімейства переносників, яке функціонує в якості насоса, що здатен «викачувати» ЛЗ (й інші ксенобіотики) із клітин. Глікопротеїн-P ендотеліоцитів гематоенцефалічного бар'єру перешкоджає проникненню ЛЗ у ЦНС, викачуючи їх з ендотеліоцитів у просвіт судини. Дані про вікові особливості експресії глікопротеїну-P в людини – обмежені.

Результати невеликих досліджень свідчать про те, що в новонароджених пасивна дифузія ЛЗ у ЦНС є залежною від віку. Збільшення проникності ЛЗ у ЦНС у новонароджених і дітей молодшого віку пов'язують зі зміною кровотоку в головному мозку та щільністю пор (а не їхніми розмірами) гематоенцефалічного бар'єру.

Незрілість системи метаболізму (біотрансформації) ЛЗ може відповідати за виникнення небажаних лікарських реакцій у дітей молодшого віку. Вікові особливості системи біотрансформації ЛЗ обумовлюють необхідність ретельного підбору режимів дозування використовуваних у новонароджених і дітей молодшого віку ЛЗ.

Вікові особливості ферментів I фази біотрансформації значно відрізняються від особливостей ферментів II фази. Експресія ферментів I фази біотрансформації ЛЗ, таких, як ізоферменти цитохрому P-450 (CYP), помітно змінюється в процесі розвитку дитини (табл. 1). CYP3A7 – переважний ізофермент CYP у печінці плоду захищає його шляхом детоксикації низки тератогенних сполук. Експресія CYP3A7 сягає максимального значення відразу ж після народження й поступово знижується до дуже низьких рівнів, які не проявляються в більшості дорослих. Протягом кількох годин після народження активність CYP2E1 значно зростає. Активність CYP2D6 можна виявити також після народження, активність CYP3A4 і CYP2C (CYP2C9 та CYP2C19) – протягом першого тижня життя, активність CYP1A2 – лише протягом трьох місяців життя.

Онтогенез реакцій II фази біотрансформації вивчено набагато гірше, ніж онтогенез реакцій I фази. Уважають, що індивідуальні ізоферменти глюкуронізилтрансферази (UGT) мають унікальні профілі дозрівання, які призводять до відповідних фармакокінетичних наслідків. Наприклад, глюкуронізація

Таблиця 1. Активність ізоферментів цитохрому Р-450 (CYP)

Ізофермент	Пренатальний період			Неонатальний період	1 місяць – 1 рік	1 рік – 1 місяць	Дорослі
	1	2	3				
CYP1A1	+	+	?	-	-	-	-
CYP1A2	-	-	-	-	+	+	+
CYP2C9	-	-	-	+	+	+	+
CYP2D6	-	±	±	+	+	+	+
CYP3A7	+	+	+	+	-	-	-
CYP3A4/3A5	-	-	-	+	+	+	+

Примітки: «+» – виявлена активність; «±» – виявлена низька активність; «-» – активність не виявлена; «?» – немає даних

парацетамолу (субстрату для UGT1A6 і, меншою мірою, для UGT1A9) у новонароджених і дітей раннього віку є нижчою, ніж у підлітків і дорослих. ЛЗ можуть витіснити некон'югований білірубін із білка, при цьому печінка дитини не здатна швидко його кон'юговати й у дитини може розвинути жовтяниця з ураженням ядер ЦНС.

Феномен інтенсивнішої елімінації багатьох ЛЗ у дітей молодше 10 років часто спостерігають при проведенні клінічних досліджень ЛЗ, які метаболізуються в печінці. Існування цього феномену диктує необхідність застосування вищих доз у перерахунку на масу тіла. Механізми, які лежать в основі цього явища, у більшості своїй невідомі.

Вікове збільшення швидкості клубочкової фільтрації залежить від нормального нефрогенезу – процесу, який починається на 9 тижні гестаційного терміну і завершується до віку 36 тижнів гестації з подальшими постнатальними змінами ниркового та внутрішньопечінкового кровотоку. Швидкість клубочкової фільтрації в доношених новонароджених становить 2-4 мл/хв на 1,73 м², але може бути дуже низькою, сягаючи лише 0,6-0,8 мл/хв на 1,73 м² у недоношених. При цьому швидкість клубочкової фільтрації швидко збільшується протягом перших двох тижнів життя, а потім постійно збільшується, сягаючи на першому році життя рівня дорослих. Канальцева секреція також є незрілою при народженні й досягає значень у дорослих протягом першого року життя. На цей час відомо, що канальцеву секрецію здійснюють спеціалізовані транспортери органічних аніонів (OATP-C, OAT-1, OAT-3 тощо) і катіонів (OCT-1) і глікопротеїну Р, який згадувався вище. Однак відсутні дані про те, як відбувається дозрівання цих транспортерів.

Онтогенетичні зміни функцій нирок можуть значною мірою змінювати виведення ЛЗ і бути одним із визначальних чинників вибору режиму дозування в дітей з урахуванням віку. Застосування ЛЗ у дітей без врахування вікових змін функцій нирок може призводити до тяжких небажаних лікарських реакцій. Більше того, одночасне введення двох ЛЗ може спричинити ураження нирок у новонароджених. Саме тому при призначенні ЛЗ, які виводяться переважно нирками, педіатри мають підбирати індивідуальні схеми лікування, приймаючи до уваги вікові та пов'язані з лікуванням зміни функції нирок.

Сучасні прогалини в знаннях, наприклад, відсутність повних даних про вікову динаміку експресії ферментів біотрансформації й транспортерів ЛЗ, перешкоджають використанню простих лікарських «антропометричних» підходів до вибору режимів дозування ЛЗ у дітей молодшого віку. Для розрахунку дози ЛЗ у дітей (d_{дет}) запропоновано кілька формул. Нижче наведено такі орієнтовні формули, що враховують різницю в масі або у віці дитини й дорослих:

а) формула Диллінга:

$$D_{\text{дити}} = \frac{\text{вік (років)}}{20} \times D_{\text{дорослі}}$$

б) формула Янга:

$$D_{\text{дити}} = \frac{\text{вік (років)}}{\text{вік (років)} + 12} \times D_{\text{дорослі}}$$

$$D_{\text{дити}} = \frac{\text{маса (кг)}}{70} \times D_{\text{дорослі}}$$

Для уточнення дози, отриманої за останньою формулою, було запропоновано враховувати також і «дозовий фактор» (Df):

$$D_{\text{дити}} = \frac{\text{маса (кг)}}{70} \times Df \times D_{\text{дорослі}}$$

у цій формулі величину Df визначають виходячи з віку дитини:

Вік, років	0-1	1-2	2-6	6-10
Df	1,8	1,6	1,4	1,2

Найточнішою є формула, яка визначає величину дози через величину площі поверхні тіла дитини:

$$D_{\text{дити}} = \frac{\text{ППТ (м}^2\text{)}}{1,72} \times D_{\text{дорослі}}$$

у цій формулі ППТ – площа поверхні тіла, яка може бути визначена за формулою Дюбуа:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \text{MT}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{P}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184,$$

де MT – маса тіла, P – зріст.

У низці випадків фірма-виробник вказує дитячу дозу у вигляді мг/кг ваги або мг/м² поверхні тіла. У цьому випадку при розрахунку доз можуть допомогти спеціальні таблиці, які наводяться в національних фармакопях.

Терапія захворювань печінки в дітей залишається складним питанням, особливо в дітей раннього віку. Патологія печінки в дитячому віці найчастіше пов'язана з вродженими порушеннями формування гепатобіліарної системи та генетично зумовленими порушеннями процесу метаболізму. Проте, в останні роки відзначається зростання кількості дітей, які страждають на хронічні вірусні гепатити, автоімунні захворювання та медикаментозно-індуковані гепатити. Більшість захворювань печінки в дітей формується на тлі функціональних розладів біліарного тракту та хронічних запальних захворювань ЖВШ.

Принципи фармакотерапії захворювань печінки в дітей ґрунтуються на етіологічному й патогенетичному принципах з урахуванням ускладнень, супутньої патології та індивідуальної реактивності хворої дитини. На відміну від дорослих, перелік препаратів, які використовуються в педіатрії для лікування захворювань печінки, значно менший. Крім того до-

Таблиця 2. Визначення дитячих доз (цит. за Go Brit, Nat. Form., 1995)

Вік	Ідеальна маса, кг	ППТ, м ²	% дози дорослого
Новонароджений	3,2	0,23	12,5 (?)
1 місяць	4,0	0,26	15,0 (1/7)
3 місяці	5,5	0,32	18 (?)
6 місяців	7,5	0,40	22 (?)
1 рік	10	0,47	25 (¼)
3 роки	14	0,62	33 (?)
5 років	18	0,73	40 (?)
7 років	23	0,88	50 (½)
12 років	37	1,25	75 (¾)

цільність використання в дітей існуючих гепатопротекторів не підтверджено повною мірою доказовою медициною. Виходячи з особливостей формування патології й метаболізму, при лікуванні захворювань печінки в педіатричній практиці серед гепатопротекторів перевага надається препаратам УДХК і рослинного походження. Із урахуванням етіології захворювання при мінімальному ступені порушень функції печінки терапія з використанням цих груп гепатопротекторів є достатньою. При помірному ступені активності до терапії додаються інші групи препаратів: есенціальні фосфоліпіди, синтетичні гепатопротектори, а також препарати амінокислот, якщо мають місце метаболічні порушення печінки.

Показання та загальні протипоказання до призначення груп препаратів у дітей такі ж як у дорослих. Окремо виділяються особливості їхнього застосування в дітей.

Із препаратів жовчних кислот у дитячому віці використовуються лише **урсодезоксихолева кислота** (УДХК). Препарати УДХК призначаються від народження дитини. Їм надається перевага при холестатичному варіанті перебігу хронічного вірусного гепатиту. Препарати УДХК випускаються у вигляді суспензії, капсул і таблеток. У дітей молодшого віку використовують переважно суспензію. Добова доза препарату складає від 5 до 15 мг/кг маси тіла дитини. При внутрішньопечінковому холестазі в новонароджених і дітей раннього віку добова доза може бути підвищена до 20-25 мг/кг маси тіла. Слід звернути увагу на те, що при прийомі суспензії деколи буває реакція підвищеної чутливості у вигляді подразнення шкіри, очей, слизових оболонок. У новонароджених існує ризик розвитку жовтухи.

Есенціальні фосфоліпіди доцільно використовувати за схемою для дорослих у дітей старше 7 років, а фосфоліпіди – із 12 років. Показаннями в дитячому віці є ознаки синдрому цитолізу, токсичні ураження печінки. Ці препарати призначають для захисту печінки від токсичної дії ліків, для підвищення вірогідної відповіді на α -інтерферон (у лікуванні вірусного гепатиту). Есенціальні фосфоліпіди добре переносяться. Відзначається зменшення частоти рецидивів після завершення терапії α -інтерфероном. За показаннями дітям різного віку може бути призначений розчин для внутрішньовенного введення (в/в).

Не слід використовувати розчин для в/в новонародженим і недоношеним дітям, оскільки до складу цієї форми входить бензиловий спирт.

Препарати тваринного походження з гепатопротекторною дією застосовують у дітей у комплексному лікуванні хронічних гепатитів, при цирозі, жирової дистрофії печінки, при медикаментозній інтоксикації. **Гідролізат екстракту печінки зі стандартною концентрацією ціанокобаламіну** призначають дітям віком від 1 року; в/в і внутрішньом'язово (в/м) – дітям від 1 до 4 років по 1-3 мл 1 раз на добу протягом 2-6 тижнів. Рекомендується починати з низьких доз, поступово збільшуючи дозу по 0,5 мл на день. **Антитоксична фракція екстракту печінки + амінокислоти + вітаміни** призначається дітям віком від 7 років. Для дітей 7-14 років добова доза не відрізняється від середньої добової дози для дорослих. За відсутності досвіду застосування препарат може застосовуватися в дітей віком до 7 років тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект переважає потенційний ризик для дитини.

До раціональних гепатопротекторних препаратів, які рекомендують дітям із різними захворюваннями печінки з профілактичною та лікувальною метою належать рослинні препарати. Серед них найчастіше використовують **препарати розторопші плямистої**. Стандартизований силімарин призначається дітям від 5 років. Дітям від 5 до 12 років призначають таблетки добовою дозою по 3 мг/кг маси тіла, дітям від 12 років – 35-70 мг силімарину тричі на добу. Курс лікування визначає лікар індивідуально. Середня тривалість – 3 місяці.

Високоєфективними є також препарати на основі екстракту артишоку. Їх доцільно призначати дітям при поєднаній патології гепатобіліарної системи, для корекції дисліпідемій. Ці препарати рекомендовані немовлятам від народження. Застосовують ЛС у формі таблеток, розчинів для прийому всередину та для в/в введення, крапель. Перевага надається розчину для прийому всередину: дітям від 12 років – по 5,0 мл, молодшим – від 1/4 до 1/2 від дози дорослих. Краплі призначаються: від першого дня до 12 місяців – по 5-10 крапель у 5 мл води 3 рази на день; від 1 до 5 років – по 10-20 крапель тричі на день; дітям із малою масою тіла (до 3 кг) – по 1 краплі на кг маси 3 рази на добу. Таблетки призначаються дітям від 6 до 12 років – по 1 таб. 3 р на добу; від 12 років – як для дорослих. Розчин для в/в введення призначається дітям від 15 років по 1-2 ампули за добу протягом 8-15 днів; дітям до 15 років – від 1/4 до 1/2 дози дорослих. Не слід призначати екстракт артишоку при жовчнокам'яній хворобі в дітей при наявності конкрементів.

Досвід використання **препаратів амінокислот** у дітей на цей час недостатній. Ці препарати можуть призначатись дітям старшого віку за схемою для дорослих при холестатичних варіантах хронічного вірусного гепатиту, токсичних ураженнях печінки,

печінковій енцефалопатії. Клінічні дані щодо застосування **L-орнітину L-аспартату** для лікування дітей відсутні. Немає й спеціальних застережень для дітей до 12 років, зокрема, щодо використання (аргініну глутамат). Слід враховувати при призначенні дітям також і те, що ці препарати стимулюють секрецію інсуліну й гормону росту.

Для корекції метаболічних процесів, попередження накопичення токсичних метаболітів, зменшення внутрішньоклітинного холестазу дітям старше 12 років рекомендовані препарати адеметіоніну. Показаннями до призначення **адеметіоніну** є висока активність гепатиту, цироз печінки. Препарат використовується в дітей від 12 років для інтенсивної терапії, при токсичних ураженнях печінки, енцефалопатії при печінковій недостатності по 5-10 мл (0,4-0,8 г) на добу в/в чи в/м. Тривалість лікування – 2-3 тижні. Підтримуюча терапія – 0,8-1,6 г/добу. Безпечність та ефективність застосування препарату в дітей не підтверджені доказовою медициною.

Одним із оптимальних препаратів для дітей вважають комбінацію амінокислоти аргініну та бетаїну. Препарат показаний при функціональних порушеннях роботи печінки, вірусному гепатиті, стеатозі, цирозі й токсичних ураженнях печінки. Він призначається перорально у вікових дозах: дітям від 7 до 12 років по 1 пакету-саше чи 1 скляному контейнеру 3 рази на добу, старшим дітям – по 2 саше чи 2 скляних контейнера 3 рази на добу протягом 14-21 дня. Дітям віком старше 3 років при ацетонемічному синдромі призначають прийом вмісту 2 саше або 2 скляних контейнерів на добу (зранку та ввечері). Вміст 1 саше чи 1 скляного контейнера розвести в ½ стакана (100 мл) питної води кімнатної температури та вживати по 1 чайній ложці через кожні 10-15 хв.

Із **синтетичних гепатопротекторів** від 5 року життя дітям можливе призначення **тіотриазоліну**. Дітям віком від 12 років препарат призначається за схемою для дорослих. При гострих вірусних гепатитах дітям віком від 5 до 11 років у перші п'ять днів захворювання призначають у дозі 1-2 мг/кг маси тіла в/м 2 рази на добу 1% або 2,5% розчину, потім – протягом 14 днів по 2 мг/кг маси тіла тричі на добу. Тіотриазолін може поєднуватися з призначенням традиційних методів лікування гепатитів відповідної етіології. **Антраль** у педіатричній практиці рекомендується для лікування хронічного гепатиту помірної та високої активності, цирозу печінки. Спосіб застосування й дози: дітям старше 10 років – по 0,2 г на прийом; віком 4-10 років – по 0,1 г на прийом. Тривалість курсу залежить від важкості хвороби. Середній курс лікування – 3-4 тижні.

Вітамінно-антиоксидантні та вітаміноподібні сполуки призначаються за стандартними схемами залежно від віку дитини. Дітям краще використовувати полівітамінні препарати *per os* або вітаміни в поєднанні з мінералами. Тривалість курсу терапії – 1 місяць, протягом року необхідно 3-4 курси лікування.

У складі комплексної терапії хронічних гепатитів різної етіології та цирозу печінки дітям призначається **ліпоєва кислота** як синергіст і коректор при проведенні курсу лікування преднізолоном – для зменшення дози преднізолону й послаблення «синдрому відміни». **Ліпоєва кислота** посилює протизапальну дію глюкокортикоїдів, що дозволяє використовувати останні в менших дозах. Ліпоєва кислота призначається дітям віком старше 6 років у вигляді таблеток по 0,012-0,024 г 2-3 рази на добу, курс лікування 20-30 днів. Слід звернути увагу на те, що препарат посилює дію інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. **Ліпоєва кислота (розчин для ін'єкцій)** призначається дітям при цирозі печінки: від 2 до 7 років – одноразово до 2 мл, від 7 до 12 років – до 4 мл одноразово в/м 1 раз на добу. Середня тривалість курсу лікування становить 20-30 днів.

Комбіновані лікарські засоби найбільше показані дітям із супутньою патологією біліарної системи, жировою інфільтрацією печінки й порушенням обміну ліпідів; при хронічних токсичних ураженнях печінки. Перевага надається препаратам, до складу яких входить силімарин, розторопша, вітамінні комплекси. Препарат, що містить силімарин та екстракт рутки лікарської використовується при поєднанні хронічних захворювань печінки та функціональних розладів ЖВШ. Препарат призначається дітям від 6 років по 1 капсулі 3 рази на день. Препарат, що містить комбінацію силімарину та вітаміни групи В призначається дітям у складі комплексної терапії при лікуванні цирозу печінки, жирової інфільтрації печінки, токсичних уражень печінки. Препарат рекомендується при порушеннях ліпідного обміну для дітей старше 6 років по 70 мг 1-2 рази на добу. Поєднання силімарину, вітамінів, антиоксидантів, мікроелементів використовується для лікування токсичних уражень печінки та профілактики уражень печінки в дітей від 12 років життя. Особливості складу препарату зумовлюють можливість рекомендувати його для корекції раціонального харчування при дефіциті перелічених компонентів. Зручним є режим дозування: 1 капсула 1 раз на добу.

До комплексу терапії хронічних захворювань гепатобіліарної системи при поєднанні з іншими захворюваннями ШКТ на етапі реабілітації можуть включатись препарати антигомотоксичної терапії, такі як **гепар композитум**. Він застосовується у вигляді ін'єкцій (п/ш, в/м, в/в). Дітям від 1 до 3 років призначають по 0,6 мл протягом 3-7 днів; дітям від 3 до 6 років – по 1,1 мл 1 раз протягом 3-7 днів; дітям старше 6 років – по 2,2 мл 1-3 рази на тиждень.

Лецитин-стандарт використовують у дітей від 12 років при гепатитах різної етіології, які супроводжуються синдромом холестазу й цитолізу; доброякісних гіпербілірубінеміях. Препарат вводять в/в краплинно, повільно по 1-2 флакони 1-2 рази на день. Курс лікування – 5-15 днів залежно від важкості й перебігу захворювання.

Препарати, до складу яких входять фосфоліпіди та вітаміни застосовують переважно при токсичних гепатитах, жировому гепатозі. Призначається дітям віком від 12 років по 1 капсулі 3 рази на день. Тривалість лікування визначається індивідуально.

Препарат, що поєднує расторопшу плямисту, кульбабу лікарську, чистотіл великий) – ефективний у дітей при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи різної етіології, переважно із синдромом холестазу. Може використовуватися при холелітазі в дітей. Для дітей до 1 року краплі й таблетки розводять в 1 чайній ложці води або материнського молока й використовують по 1 краплі 3 рази на день. Підліткам призначають по 10 крапель (1 таб.) 3 рази на день; дітям від 1 року до 12 років – по 5 крапель (1/2 таб.) 3 рази на день.

Особливістю комбінації в препараті компонентів (фосфатидилхолін + гліциризинова кислота) є поєднання протівірусної та гепатотропної дії. Він може бути рекомендованим до застосування в дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С за неможливості лікування інтерферонами. Застосовують у дітей віком від 12 років за схемою для дорослих.

Для лікування вірусних гепатитів у дітей використовують стандартні (лінійні інтерферони – ІФН): рекомбінантний альфа-2, рекомбінантний альфа-2b, рекомбінантний альфа-2a і пегільований ІФН альфа-2-b. Перевага в лікуванні надається рекомбінантним ІФН альфа-2b і пегільованим ІФН альфа-2-b. Для лікування хронічного вірусного гепатиту В у дітей застосовують препарати α -ІФН – лінійні рекомбінантні альфа-2b та альфа-2a; для лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей дозволеним є пегільований ІФН- α 2b. Вибір режиму ІФН-терапії здійснюється індивідуально з урахуванням: прийнятих стандартних доз і схем (відповідно до протоколів та інструкцій, що затверджені МОЗ України). Профіль побічних реакцій у дітей подібний до дорослих. **ІФН- α** рекомендується для застосування в дітей від 12-місячного віку, пегільований ІФН альфа 2-b дозволений від трьох років життя. Результати багатоцентрових педіатричних досліджень (*Hepatitis C Treatment Updates, 2010; Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon α 2a and ribavirin in a multi-center study, Poland, 2012; ESPGHAN clinical practice guidelines, 2013*) продемонстрували перевагу при досягненні стійкої вірусологічної відповіді, ефективність та безпеку комбінації препаратів пегільованого ІФН альфа-2a або альфа-2b і рибавіріну для лікування хронічного гепатиту С у дітей і підлітків.

ІФН людський рекомбінантний альфа-2 (віферон) у свічках призначається дітям із хронічними вірусними гепатитами таким чином: до 7 років – віферон-2 (500 тис. МО); від 7 до 12 років – віферон-3 (1 млн МО); від 12 до 17 років – віферон-3, віферон-4 (3 млн МО). Дітям у віці від 1 року до 7 років рекомендовано 3000000 МО на 1 м² площі поверхні тіла на добу. Дітям старше 7 років рекомендовано

5000000 МО на 1 м² площі поверхні тіла на добу. Препарат застосовують 2 рази на добу через 12 годин протягом 10 днів, далі – тричі на тиждень через день протягом 6-12 місяців за цією ж схемою. Тривалість лікування визначається клінічною ефективністю і лабораторними показниками.

ІФН альфа-2b (інтрон А, лаферобіон) призначають дітям від 1 до 17 років – 3 млн МО/м² 3 рази на тиждень (через день) протягом першого тижня лікування з подальшим підвищенням дози до 6 млн МО/м² 3 рази на тиждень. При хронічному вірусному гепатиті В п/к в дозі 6 млн МО/м² тричі на тиждень, рекомендована тривалість лікування при HBeAg-позитивному гепатиті – 24 тижні, при HBeAg-негативному гепатиті – 48 тижнів. Від 3 років життя при хронічному вірусному гепатиті С оптимальною схемою лікування є комбінована терапія ІФН із рибавірином. Слід звернути увагу на можливі побічні реакції при застосуванні препаратів ІФН в дітей, зокрема: порушення функції щитоподібної залози (тиреопатії); зниження маси тіла, затримка росту. Діти особливо вразливі щодо розвитку депресії на фоні лікування інтроном А та рибавірином.

ІФН альфа-2a (альвірон, роферон-А, реаферон) при хронічному вірусному гепатиті В може бути рекомендовано дітям віком 3 років і старше. Відомо, що доза 7,5 млн МО/м² площі поверхні тіла є безпечною, однак, лікувального ефекту в дитячому віці не встановлено. При хронічному вірусному гепатиті С – ефективність ІФН альфа-2a підвищується в комбінації з рибавірином. При проведенні комбінованої терапії з рибавірином необхідно враховувати протипоказання для застосування рибавіріну. Препарати стандартних (лінійних) ІФН-альфа доцільніше використовувати для лікування «наївних» пацієнтів із 2 та 3 генотипами вірусу С.

Пегінтерферон альфа-2b (Пег-ІФН альфа-2b) дозволений для лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей. Призначається дітям у віці від 3 років. Рекомендованою терапією хронічного вірусного гепатиту С у дітей є комбінація Пег-ІФН альфа-2b і рибавіріну. Пег-ІФН альфа-2b призначається в дозі 60 мкг/м² п/ш 1 раз на тиждень, рибавірин призначається в дозі 15 мг/кг на добу всередину, добова доза поділяється на два прийоми. Тривалість лікування визначається генотипом вірусу С: хворі з генотипом 2 і 3 приймають терапію протягом 24 тижнів; хворі з генотипом 1 – протягом 48 тижнів.

3 аналогів нуклеозидів для лікування хронічного вірусного гепатиту В у дітей в Україні доступним для лікування на фоні реплікації вірусу гепатиту В є **ламівудин**. Препарат рекомендується дітям від 2-річного віку в дозі 3 мг/кг ваги тіла, максимальна доза – 100 мг/добу. Тривалість лікування дітей із HBeAg-позитивним гепатитом визначається сероконверсією й подальшою закріплювальною терапією протягом 6 місяців. При HBeAg-негативному гепатиті лікування бажано проводити до кліренсу HBsAg.

Перерахунок дози з урахуванням маси тіла дитини проводять кожні 3 місяці лікування. Слід пам'ятати, що в дітей на фоні лікування ламівудином частіше, ніж у дорослих реєструють побічні ефекти у ШКТ.

Аналог нуклеозидів рибавірин використовується для лікування хронічного вірусного гепатиту С у складі комбінованої терапії з Пег-ІФН альфа-2b або ІФН альфа-2. Препарат призначається дітям від 3 років життя. Добові дози рибавірину для дітей розраховуються так: при масі тіла 25-36 кг – 400 мг (200 мг + 200 мг), при масі тіла 37-49 кг – 600 мг (200 мг + 400 мг), при масі тіла 50-65 кг – 800 мг (400 мг + 400 мг), при масі тіла більше 65 кг – як для дорослих. Рекомендована тривалість лікування дітей та підлітків при генотипі 1 вірусу С становить 1 рік; при генотипі вірусу С 2 чи 3 – 24 тижні.

Альтернативні схеми лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей включають препарати стандартних (лінійних) ІФН – альфа-2a або альфа-2b у дозі 3 млн МО/м² 3 рази на тиждень упродовж 24 тижнів (2 і 3 генотипи вірусу С) та 48 тижнів (1 і 4 генотипи вірусу С) у комбінації з рибавірином у дозі 15 мг/кг. Лікування хронічного вірусного гепатиту С стандартними (лінійними) ІФН поступається лікуванню препаратами Пег-ІФН за ефективністю, характеризується гіршою переносимістю та незручним режимом застосування.

З інших противірусних лікарських засобів при гострих і хронічних вірусних гепатитах різної етіології за відсутності показань до проведення терапії ІФН дітям призначаються індуктори ІФН. **Циклоферон у таблетках** призначається дітям у складі комплексної терапії хронічних вірусних гепатитів: у віці 4-6 років – по 150 мг, у віці 7-11 років – по 300 мг, після 12 років – 450 мг за прийом 1 раз на добу. Повторний курс проводиться через 2-3 тижні після закінчення першого курсу. При хронічних формах гепатиту В і/чи С препарат призначають у зазначених дозах з інтервалом 48 годин (залежно від віку на курс 50-150 таблеток). Добова терапевтична доза **розчинного циклоферону** складає 6-10 мг/кг маси тіла дитини (в/в, в/м) 1 раз на добу. При хронічних вірусних гепатитах В і С препарат вводять за базовою схемою.

Аміксин призначається дітям у віці від 7 років життя при хронічному вірусному гепатиті В: у перші 2 дні – по 0,25 г, далі – по 0,125 г з інтервалом 48

годин. Курсова доза аміксину ІС – від 3,75 г до 5 г. При хронічному вірусному гепатиті С – курсова доза аміксину ІС – 5 г.

За необхідності припинення ІФН-терапії при вірусних гепатитах, токсичному гепатиті може бути призначений препарат **біциклол**. Дітям старше 12 років препарат призначають внутрішньо в дозі 25 мг (1 таб.) тричі на добу; при необхідності – 50 мг (2 таб.) 3 рази на добу. Мінімальний період лікування – 6 місяців. При одночасному застосуванні біциклолу з нуклеозидними препаратами можливе зниження ефективності препарату.

Для лікування хвороби Вільсона-Коновалова з ЛС застосовується **пеніциламін**. Дітям призначають 15-20 мг/кг маси тіла на добу; початкова доза становить 2,5-5,0 мг на добу, її можна підвищувати поступово кожні 4 тижні протягом 3-6 місяців до величини мінімальної ефективної дози (500 мг/добу).

Імунодепресанти призначаються при автоімунному гепатиті в дітей. Початкова доза **азатиоприну** становить 1-2,5 мг/кг маси тіла на добу; при терапевтичному ефекті підтримуюча доза зменшується. Підтримуюча доза може бути в межах від 0,5 мг/кг до 1 мг/кг маси тіла на добу. Для дітей до 12 років спеціальних рекомендацій немає. **«М'які імунодепресанти» (делагил, циклоспорин-С)** призначаються дітям віком від 12 років за схемами дорослих, що дозволяє прискорити темпи зниження максимальних доз кортикостероїдів. Для дітей до 12 років спеціальних рекомендацій немає.

Для лікування автоімунного гепатиту з **глюкокортикоїдів** дітям призначається преднізолон і метипред. **Преднізолон** використовують дітям від 2 місяців життя: 1,2-1,5 мг/кг на добу протягом 2 місяців із поступовим зниженням добової дози по 5 мг кожні 2-3 тижні до 20-25 мг. Далі зниження дози проводять по 2,5 мг через 2-3 тижні до 15 мг на добу, потім – по 1,25 мг до 10-12,5 мг на добу. **Метипред** може використовуватись у вигляді пульс-терапії в дозі 20-30 мг/кг на добу в/в протягом 3-4 днів. Проводиться 3-4 повторних курси.

Проблема лікування захворювань печінки в дітей залишається на сьогодні не вирішеною. Особливо складним є лікування вірусних та автоімунних гепатитів. Доцільними вважаються подальші доказові дослідження ефективності в дитячому віці як проти-вірусної, так і гепатопротективної терапії.

Список використаної літератури

1. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. - 2009. - 432 с.
2. Романцов М.Г. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике: руководство для врачей / М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.Л. Коваленко; ред.: Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершов. - СПб.: [б. и.], 2008. - 123 с.
3. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення [Електронний ресурс]: наказ № 59 від 29.01.2013 // МОЗ України: офіційний веб-сайт. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf
4. Фармакотерапевтичний довідник дитячого гастроентеролога. За редакцією Денисової М.Ф. і Шадріна О.Г. - К: ТОВ «Доктор-Медіа», 2008 – 516 с.

Надійшла до редакції 02.06.2015