

УДК 616-053.4-085.035:615.015.1
DOI: 10.24061/1727-0847.25.1.2026.13

Т. Г. Копчук, М. В. Дікал*

*Кафедри фармакології (зав. – проф. І. І. Заморський); *біоорганічної та біологічної хімії і клінічної біохімії (зав. – доц. Н. П. Григор'єва) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці*

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ

Резюме. У статті розглядаються сучасні проблеми безпеки та ефективності фармакоterapiї у дітей раннього віку як одна з найскладніших галузей клінічної фармакології. Аналізуються фізіологічні та біохімічні особливості організму дітей перших років життя, що впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів, зокрема особливості всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Виділено основні фактори ризику розвитку медикаментозних ускладнень, серед яких незрілість ферментних систем печінки, змінена проникність гематоенцефалічного бар'єру, відмінності у водно-електролітному балансі та функціональній активності нирок.

Особливу увагу приділено аналізу найчастіших побічних реакцій, помилок у дозуванні та клінічних аспектів безпечного застосування антибіотиків, протисудомних та жарознижуючих засобів у педіатричній практиці. Розглядається важливість терапевтичного моніторингу концентрацій лікарських засобів у крові (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) для запобігання токсичним реакціям та підвищення ефективності лікування. Пропонуються напрямки оптимізації фармакоterapiї шляхом впровадження принципів персоналізованої медицини, фармакогенетичного тестування та розробки програми раціонального використання антимікробних препаратів у педіатрії. Підкреслюється необхідність мультидисциплінарного підходу, що включає участь лікаря, клінічного фармаколога та клінічного фармацевта в процесі прийняття терапевтичних рішень. Результати аналізу підтверджують, що підвищення безпеки фармакоterapiї у дітей молодшого віку можливе за рахунок удосконалення системи фармаконагляду, підвищення кваліфікації медичного персоналу та стандартизації протоколів лікування дітей відповідно до міжнародних рекомендацій (EMA, WHO, AAP).

Ключові слова: фармакоterapiя, діти раннього віку, безпека лікарських засобів, фармакокінетика, терапевтичний моніторинг, персоналізована медицина, програма раціонального використання антимікробних препаратів (антимікробна стюаршип-програма).

Організм дитини, який перебуває в стані активного росту і розвитку, вимагає особливого підходу до вибору, дозування та контролю безпеки фармакоterapiї. Фармакологічне лікування дітей раннього віку (неонатальний період – до 28 днів життя, раннє дитинство – до 2-3 років) є однією з найскладніших галузей клінічної фармакології, що пов'язано з вираженими віковими відмінностями у фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських засобів.

Незрілість ферментних систем печінки, мінливість ниркової екскреції, особливості всмоктування з травного тракту, а також відмінності в розподілі лікарських засобів – зокрема, більша частка загальної води, менший вміст жирової тканини та знижений рівень зв'язування з білками плазми – значно впливають на фармакологічний профіль лікарських засобів у дітей. Такі фактори підвищують ризик як недостатньої терапевтичної ефективності, так і розвитку токсичних реакцій.

Додатковою складністю є відмінності в патології дитячого організму порівняно з дорослим, які включають зміни у функціональній активності фармакологічних рецепторів та системному метаболізмі. Значною проблемою є також поширена клінічна практика застосування лікарських засобів поза затвердженими показаннями – так зване off-label застосування, яке часто зумовлене відсутністю зареєстрованих педіатричних лікарських форм або недостатніми клінічними даними щодо фармакокінетики/фармакодинаміки у дітей молодшого віку. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 50% лікарських засобів, що застосовуються в педіатричній практиці, не мають достатніх наукових доказів ефективності та безпеки саме для дітей [1, 2]. Більшість лікарських засобів, що застосовуються у цій категорії пацієнтів, не пройшли повноцінних клінічних випробувань за участю дітей, тому оптимальні схеми дозування залишаються невизначеними. Це створює передумови для помилок у лікуванні, зокрема передозувань, що може призвести до розвитку побічних реакцій на лікарські засоби (ПРЛЗ).

З огляду на це, питання створення безпечних умов фармакотерапії у дитячій популяції стає особливо актуальним. Необхідність індивідуалізації лікування, впровадження терапевтичного моніторингу концентрацій лікарських засобів та розробка національних протоколів з урахуванням вікової фармакокінетики є стратегічними напрямками розвитку сучасної дитячої фармакології.

У цій статті узагальнено основні проблеми безпеки фармакотерапії у дітей раннього віку, висвітлено фізіологічні фактори, що визначають специфічні ефекти лікарських засобів, та запропоновано практичні підходи до оптимізації лікування з точки зору доказової медицини та сучасних регуляторних вимог.

Питання безпеки фармакотерапії у дітей раннього віку. Безпека медикаментозної терапії у дітей є одним із ключових аспектів педіатричної практики, що визначається комплексом фізіологічних, фармакологічних та організаційних факторів. Організм дитини характеризується незрілістю ферментативних систем, високою мінливістю фармакокінетичних процесів та підвищеною чутливістю до токсичної дії лікарських засобів. У поєднанні з обмеженою кількістю клінічних досліджень, спрямованих на дитячу популяцію, це створює значні ризики виникнення медикаментозних ускладнень.

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, від 7% до 10% усіх госпіталізацій дітей пов'язані з побічними реакціями на лікарські засоби (ПРЛЗ), а в неонатальних відділеннях частота медикаментозних ускладнень може досягати 20% [3, 4].

Найчастіше ПРЛЗ реєструються при застосуванні антибіотиків, жарознижуючих засобів, протисудомних препаратів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Особливу небезпеку складають препарати з вузьким терапевтичним індексом, зокрема дигоксин, фенобарбітал, вальпроєва кислота, аміноглікозиди, де незначне перевищення дози може призвести до токсичного ефекту.

Однією з основних причин виникнення ПРЛЗ у дітей є недооцінка вікових відмінностей у фармакокінетиці. У новонароджених спостерігається знижена активність ферментів мікосомального окиснення, а процеси глюкуронування в печінці активуються лише протягом перших місяців життя. Це призводить до уповільнення біотрансформації лікарських засобів, накопичення активних метаболітів і, відповідно, до підвищення ризику токсичності [5, 6]. Ниркова екскреція у немовлят також є недостатньою – швидкість клубочкової фільтрації в перші тижні життя становить лише 30-40% від рівня дорослих, що зумовлює необхідність коригування дозування лікарських засобів, які виводяться нирками [7, 8].

Другим важливим фактором ризику є помилки в дозуванні. Через відсутність стандартизованих педіатричних лікарських форм медичні працівники часто змушені розраховувати дози індивідуально, виходячи з ваги або площі поверхні тіла. Помилки в розрахунках, неправильне розведення або використання лікарських форм для дорослих можуть призвести до передозування або недостатньої ефективності терапії. У дослідженнях, проведених у педіатричних лікарнях США та Європейського Союзу, від 15% до 25% усіх помилок у лікуванні були пов'язані з неправильним дозуванням [9, 10]. Поліпрагмазія є ще однією значною проблемою для безпечної фармакотерапії у дітей. За даними ВООЗ, 30-40% дітей, які отримують лікування в лікарні, одночасно призначають три або більше препаратів [11, 12]. Комбінація антибіотиків, жарознижуючих, протикашльових, протисудомних препаратів та вітамінів створює ризик фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій, що збільшує ймовірність побічних ефектів. В неонатології ця проблема є особливо критичною, оскільки навіть незначна зміна концентрації препарату в плазмі крові може мати клінічно значущі наслідки.

Проблема off-label застосування також залишається надзвичайно актуальною. За різними оцінками, від 40% до 70% усіх рецептів у педіатрії виписуються поза зареєстрованими показаннями [13, 14]. Це стосується антибактеріальних, протисудомних, серцево-судинних та гормональних препаратів. Такі призначення часто ґрунтуються на досвіді дорослої практики або емпіричних під-

ходах, що збільшує ризик непередбачуваних реакцій у дитячій популяції. Відсутність педіатричних лікарських форм та обмежена кількість клінічних даних вимагають перегляду регуляторної політики щодо реєстрації та клінічних випробувань лікарських засобів для дітей. Особливу увагу привертають антибіотики, які є найпоширенішою причиною ПРЛЗ у дітей. Нераціональне застосування антибактеріальних препаратів, зокрема β-лактамів, макролідів, аміноглікозидів, сприяє розвитку алергічних реакцій, дисбіозу, гепато- та нефротоксичності [15]. Крім того, недостатні дози або неправильна тривалість курсу можуть призвести до формування резистентності до антибіотиків, що є однією з глобальних проблем сучасної медицини.

Важливим компонентом проблеми є також недостатній терапевтичний моніторинг лікарських засобів (Therapeutic Drug Monitoring – TDM). Для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, фенітоїн, ванкоміцин, амікацин) необхідний моніторинг концентрації в плазмі крові для запобігання токсичності. Однак у більшості медичних закладів України та інших країн з обмеженими ресурсами ця практика залишається недостатньо розвинутою [16, 17].

Людський фактор та недосконалість систем фармаконагляду відіграють значну роль у виникненні ускладнень, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів. Аналіз повідомлень Національної системи фармаконагляду України показує, що повідомлення щодо дітей становлять лише близько 5-7% від загальної кількості зареєстрованих побічних реакцій, що свідчить про недооцінку проблеми та недостатню активність у сфері реєстрації небажаних ефектів [18, 19].

Отже, безпека фармакотерапії у дітей раннього віку залежить від багатьох взаємопов'язаних факторів: вікових особливостей метаболізму, недостатньої клінічної доказової бази, поліпрагмазії, людських помилок та системних прогалин у фармаконагляді. Вирішення цих проблем вимагає комплексного підходу – вдосконалення освітніх програм для лікарів, розширення мережі центрів терапевтичного моніторингу, впровадження електронних систем підтримки клінічних рішень та посилення фармаконагляду за участю педіатрів і клінічних фармакологів.

Вікові особливості фармакокінетики та фармакодинаміки. У новонароджених та дітей раннього віку фармакологічна реакція значно відрізняється від такої у дорослих, насамперед через «незрілість» системи абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації. Фармакокінетика лікарських засобів у дітей, крім абсорбції лікарського засобу, має також особливості їх розподілу, метаболізму та

екскреції з організму. На розподіл лікарського засобу в організмі дитини впливає вміст рідини в організмі, переважно позаклітинної. Вміст жирових тканин у недоношених новонароджених значно знижений, практично відсутній, тому жиророзчинні лікарські засоби накопичуються в них у менших кількостях. Зв'язування лікарських засобів з білками плазми крові у новонароджених також значно нижче, оскільки вони мають знижений вміст білка в цілому і альбуміну зокрема: 46-52 г/л і 23-28 г/л відповідно як у дорослих ці показники становлять 72-80 г/л і 45-52 г/л [20]. Ще однією особливістю дітей раннього віку є більша проникність гематоенцефалічного бар'єру для ліків, що може бути причиною вищої чутливості новонароджених до ліків центральної дії (наприклад, опіоїдів, антигістамінних препаратів).

Крім того, у новонароджених знижена активність ряду ферментів, які беруть участь у біотрансформації лікарських засобів у печінці, порівняно з дорослими: наприклад, НАДФН-цитохром-Р450-редуктази – у 3 рази [21, 22]. Знижена активність ферментів призводить до зниження інтенсивності процесів окислення, відновлення, гідроксилювання та гідролізу, тобто до уповільнення процесів знешкодження лікарських засобів. Формування ферментних систем, що беруть участь у другій фазі біотрансформації лікарських засобів, відбувається до кінця першого року життя. Якщо порівняти період напіввиведення лікарських засобів у новонароджених і дорослих, то, наприклад, для парацетамолу він становить 2,2-5,0 і 1,9-2,2 години, для діазепаму – 25-100 і 40-50 годин, для саліцилатів – 4,5-11 і 10-15 годин відповідно [23].

Процес всмоктування лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті дитини тісно пов'язаний зі ступенем морфологічних і функціональних змін у травному тракті. На всмоктування лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті впливають рН шлунка, час його наповнення і спорожнення, функціонування функції секреції жовчі, ферментні системи та колонізація нормальної мікрофлори кишок. Ці фактори впливають на швидкість і повноту всмоктування і, як наслідок, на біодоступність лікарських засобів, яка у дітей раннього віку коливається в значних межах і погано піддається прогнозуванню. Дані про ректальне всмоктування лікарських засобів обмежені, але відомо, що процес всмоктування таких лікарських засобів, як діазепам, теофілін, фенобарбітал, не залежить від віку. При внутрішньому язвовому введенні слід мати на увазі, що у дітей віком 7-10 днів всмоктування багатьох лікарських засобів відбувається набагато повільніше, ніж у дітей віком від

одного місяця і старших дітей, а у недоношених новонароджених всмоктування з м'язів різко знижується (наприклад, пеніцилін – у 4-6 разів) [24, 25]. При введенні ліків інгаляційним шляхом слід пам'ятати, що у новонароджених вони можуть легко пошкодити бронхи та альвеоли, викликати гіперемію, подразнення слизових оболонок та набряк легень [26]. При місцевому застосуванні лікарських засобів (на шкіру, слизові оболонки) може виникнути токсичний ефект (борна кислота, резорцин, глюкокортикоїди, аміноглікозиди), оскільки шкіра немовляти має тонкий роговий шар, слабо-розвинену жирову тканину і виражене кровопостачання [27, 28]. Розподіл ліків в організмі дитини має свої особливості (знижене зв'язування з білками крові, особливо у новонароджених (сульфонаміди, ампіцилін, фенобарбітал, іміпрамін, фенілбутазон, дигоксин, саліцилова кислота)); можливість зв'язування ліків з клітинами крові, високий вміст ендогенних речовин (білірубін, вільні жирні кислоти, які конкурують з ліками за зв'язування з білками), вищий вміст води (особливо позаклітинної) [29, 30]. Це вирізняється від розподілу ліків у дорослих і вимагає коригування дози.

Діти різного віку характеризуються метаболічною незрілістю ферментних систем печінки, які беруть участь у біотрансформації різних лікарських засобів. Чим молодший організм, тим повільніше різні лікарські засоби (амідопирин, хлорамфенікол тощо) інактивуються в печінці [31, 32]. У дітей молодшого віку недостатньо розвинена екскреторна функція нирок, що уповільнює виведення нирками багатьох лікарських засобів (антибіотиків, сульфонамідів, саліцилатів, стероїдів тощо) [33]. Тубулярна реабсорбція лікарських засобів у дітей значною мірою залежить від рН сечі. Через більш кислу реакцію сечі в неонатальному періоді слід очікувати більш високої швидкості реабсорбції слабких органічних кислот і нижчої швидкості реабсорбції слабких органічних основ. Недостатня екскреторна функція нирок у дітей негативно впливає на отруєння, що визначає тяжкість клінічної картини. Нижча фільтраційна здатність нирок є причиною затримки багатьох ліків в організмі [34, 35]. Вплив ліків на ЦНС у ранньому віці визначається різним ступенем морфологічної та функціональної зрілості структур головного мозку. Компенсаторні реакції новонароджених і дітей раннього віку незначні, тому при застосуванні інтенсивної терапії та реанімації вони швидко відчують виснаження дихальних і вазомоторних центрів [36]. Велике значення має підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру у дітей, що сприяє проникненню ліків у мозок, де утворюються

їхні вищі концентрації. Це визначає значну токсичність таких ліків. За відсутності ваготропних ефектів застосування серцевих глікозидів дітям віком 2,5-3 роки є небезпечним. Слизова оболонка носа у дітей, схильна до набряків, дуже багата судинами, що створює ризик резорбтивної дії при інтраназальному введенні таких препаратів, як нафтизин, галазолін тощо. Гіперчутливість до препаратів у них може викликати набряк гортані [37]. Легені маленьких дітей менш еластичні, вони більш схильні до застійних явищ і запальних процесів. Діти більш чутливі до порушень водно-електролітного обміну, втрати рідини, білків і вуглеводів [38]. У порівнянні зі старшими дітьми новонароджені мають слабший клітинний і гуморальний імунітет, недосконалі бар'єрні механізми, що призводить до поширення і генералізації інфекції, а також прояву багатьох негативних ефектів лікарських препаратів.

Фармакодинаміка лікарських засобів у дітей визначається онтогенетичними особливостями клітинних рецепторів, відповідальних за реакцію на лікарські засоби. Наприклад, у новонароджених нижчий рівень катехоламінів у тканинах через низьку активність ферментів, що синтезують ці гормони, а також незрілість механізмів їхнього зворотного захоплення. Новонароджені також чутливі до адреноміметиків, при застосуванні яких може спостерігатися недостатня реакція через низьку активність окремих ферментів (моноаміноксидази та катехол-О-амінотрансферази) [39, 40].

Шляхи оптимізації фармакотерапії у дітей раннього віку. Покращення безпеки та ефективності медикаментозної терапії у дітей молодшого віку вимагає впровадження системного та міждисциплінарного підходу, що включає TDM, адаптацію клінічних протоколів до вікових особливостей, розробку антимікробної стюардшип-програми та вдосконалення системи фармаконагляду [41].

TDM є ключовим інструментом для індивідуалізації фармакотерапії в педіатрії, особливо при застосуванні лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом (фенітоїн, вальпроєва кислота, амікацин, ванкоміцин, теофілін тощо). Його використання дозволяє оптимізувати дозування з урахуванням вікових відмінностей у метаболізмі, функції печінки та нирок, а також лікарських взаємодій.

Впровадження системи TDM в педіатричній практиці дозволяє своєчасно виявляти неадекватні концентрації лікарських засобів у плазмі, запобігати токсичним ефектам та значно знизити кількість побічних ефектів.

Однією з найгостріших проблем дитячої фармакотерапії залишається обмежена доступність лікарських форм, адаптованих для дітей. Нині понад

18 тисяч зареєстрованих в Україні лікарських засобів лише близько 311 мають офіційно затверджені дитячі форми випуску – гранули, порошки, сиропи, суспензії або таблетки зі зменшеною дозою.

Найкраще забезпечені лікарськими формами такі галузі: пульмонологія – 178 препаратів; гастроентерологія – 44; оториноларингологія – 37; алергологія – 15. Водночас відчувається дефіцит препаратів, що діють на серцево-судинну, сечостатево та нервову системи. Асортимент анальгетиків та жарознижуючих засобів (29 препаратів), антигельмінтиків (8), імуностимуляторів (13) та вітамінних препаратів (22) також залишається обмеженим. Більшість доступних педіатричних форм виробляються іноземними компаніями, що знижує доступність препаратів через їх високу вартість.

Через відсутність спеціалізованих дитячих форм у клінічній практиці часто використовують адаптовані дорослі форми – подрібнюють таблетки, розбавляють розчини або ділять дози. Такий підхід значно підвищує ризик помилок у дозуванні. Згідно з дослідженнями, до 66% дітей, госпіталізованих у педіатричні відділення, отримують ліки, які не пройшли відповідних клінічних випробувань для дітей. У більшості розвинених країн (ЄС, Канада, Японія, США) використання твердих лікарських форм (таблеток, капсул, драже) у дітей віком до 3 років офіційно заборонено, оскільки це пов'язано з ризиком аспірації, травмування слизової оболонки та неточністю дозування.

Перспективи оптимізації педіатричної фармакотерапії. Оптимізація фармакотерапії у дітей раннього віку повинна базуватися на таких ключових принципах:

1. Розробка педіатричних форм лікарських засобів відповідно до стандартів ЄС (EMA Paediatric Regulation);

2. Впровадження TDM як рутинної практики для моніторингу концентрацій лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом;

3. Створення національного реєстру off-label призначень у педіатрії для оцінки ефективності та безпеки;

4. Розробка антимікробної стюардшип-програми для запобігання резистентності до антибіотиків;

5. Активізація системи фармаконагляду – збільшення кількості повідомлень про побічні реакції серед педіатричних пацієнтів;

6. Міждисциплінарна співпраця педіатрів, клінічних фармакологів, фармацевтів та регуляторних органів контролю.

Висновки. 1. Фармакотерапія у дітей раннього віку є складною та відповідальною галуззю

клінічної медицини, яка вимагає індивідуального підходу, точного дозування та постійного контролю безпеки. Вікові відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці, незрілість ферментних систем та мінливість реакції організму на лікарські засоби роблять цю групу пацієнтів особливо вразливою до помилок у лікуванні та побічних реакцій. 2. Оптимізація лікування можлива лише за умови впровадження індивідуалізованих підходів до фармакотерапії, які враховують не тільки вік, масу тіла та стан органів-мішеней, але й генетичні особливості метаболізму лікарських засобів. Фармакогенетичне тестування може бути ключовим елементом у прогнозуванні індивідуальної реакції на лікарські засоби, уникненні неефективності або токсичності та підвищенні безпеки лікування. 3. Особливе значення має впровадження TDM, який забезпечує контроль концентрації лікарських засобів у плазмі крові та дозволяє своєчасно коригувати дозування. Це особливо важливо при застосуванні лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, де навіть незначне перевищення концентрації може призвести до токсичних ускладнень. Крім того, в сучасній клінічній практиці важливим напрямком є розробка програм раціонального використання антимікробних препаратів (Antimicrobial Stewardship Programs, ASP), спрямованих на раціональне використання антибіотиків у педіатрії. Вони знижують ризик розвитку резистентності до антибіотиків, покращують клінічні результати, мінімізують побічні ефекти та оптимізують витрати на лікування. Ефективність таких програм була доведена в провідних дитячих лікарнях США, Великої Британії та країн ЄС. 4. Не менш важливою умовою підвищення безпеки фармакотерапії є розробка та впровадження педіатричних лікарських форм, що забезпечують точне дозування препарату та запобігають помилкам у лікуванні. Створення національних реєстрів педіатричних лікарських засобів та вдосконалення системи фармаконагляду дозволять підвищити якість медичної допомоги дітям молодшого віку.

Перспективи подальших наукових досліджень повинні бути спрямовані на:

- розробку педіатричних стандартів дозування та протоколів лікування, що відповідають сучасним міжнародним рекомендаціям (EMA, WHO, FDA);

- впровадження фармакогеномних підходів для прогнозування індивідуальної реакції на терапію;

- створення національної бази даних про побічні реакції в педіатрії з метою активного моніторингу безпеки;

• інтеграцію цифрових технологій та штучного інтелекту в практику педіатричної фармако-терапії для аналізу взаємодії лікарських засобів, прогнозування ризиків та оптимізації призначень.

Отже, ефективна та безпечна фармакотерапія для дітей раннього віку повинна базуватися на принципах персоналізованої медицини, науково обґрунтованого дозування та багаторівневого мо-

ніторингу якості лікування. Комплексний підхід, що поєднує терапевтичний моніторинг, програму раціонального використання антимікробних препаратів, фармакогенетичні дослідження та розробку педіатричних лікарських форм, може значно підвищити безпеку медикаментозної терапії та зменшити ризик медикаментозних ускладнень у наймолодших пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;79(3):395-404. doi: 10.1111/bcp.12267.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18;349(12):1157-67. doi: 10.1056/NEJMra035092.
3. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C; Global Research in Paediatrics. Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;73:2-13. doi: 10.1016/j.addr.2014.02.003.
4. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;58 Suppl 10: S10-S25. doi: 10.1002/jcph.1284.
5. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world – What has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jan;68(1):1-10. doi: 10.1007/s00228-011-1089-1. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21732178.
6. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 29;55(5):667-86. doi: 10.1016/s0169-409x(03)00030-9.
7. Mooij MG, de Koning BA, Huijsman ML, de Wildt SN. Ontogeny of oral drug absorption processes in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Oct;8(10):1293-303. doi: 10.1517/17425255.2012.698261.
8. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;79(3):395-404. doi: 10.1111/bcp.12267.
9. Rong Y, Jun H, Kiang TKL. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Apr;87(4):1730-57. doi: 10.1111/bcp.14590.
10. Kozak LV, Chekman IS. *Klinichna farmakologhiia dytiachoho viku.* Kyiv: Medytsyna; 2019. 234 s. [in Ukrainian].
11. Sarker M, Ellis S, Moir L. Medication errors in paediatric inpatients: a systematic review. *European Journal of Pediatrics.* 2020;179(8):1223-35.
12. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001 Apr 25;285(16):2114-20. doi: 10.1001/jama.285.16.2114.
13. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ.* 2000 Jan 8;320(7227):79-82. doi: 10.1136/bmj.320.7227.79.
14. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008 Nov-Dec;58(5-6):316-22. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.007.
15. Lehnert A, Foissac F, Bouazza N, Urien S, Oualha M, Renolleau S, et al. Amiodarone/N-desethylamiodarone population pharmacokinetics in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Dec;88(12):5369-77. doi: 10.1111/bcp.15458.
16. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):617-30. doi: 10.1093/cid/cir625.
17. Allegaert K, Fanos V, van den Anker JN, Laër S. Perinatal pharmacology. *Biomed Res Int.* 2014;2014:101620. doi: 10.1155/2014/101620.

18. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):891-6. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6072.
19. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA; Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit.* 2005 Feb;27(1):10-7. doi: 10.1097/00007691-200502000-00004.
20. Purohit V, Sharma R, Tiwari P. Adverse drug reaction monitoring in children: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;84(9):2040-50.
21. Abdel-Rahman SM, Amidon GL, Kaul A, Lukacova V, Vinks AA, Knipp GT; Members of the BCS Task Force. Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin Ther.* 2012 Nov;34(11): S11-24. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.09.014.
22. Salunke S, O'Brien F, Cheng Thiam Tan D, Harris D, Math MC, Ariën T, Klein S, Timpe C; European Paediatric Formulation Initiative EuPF I. Oral drug delivery strategies for development of poorly water soluble drugs in paediatric patient population. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Nov;190:114507. doi: 10.1016/j.addr.2022.114507.
23. Knibbe CA, Krekels EH, Danhof M. Advances in paediatric pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 Jan;7(1):1-8. doi: 10.1517/17425255.2011.539201.
24. Eidelman C, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetic considerations when prescribing in children. *Int. J. Pharmacokinet.* 2016;1:69-80. DOI:10.4155/ipk-2016-0001.
25. Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for effective argatroban dosing in pediatrics. *J Clin Pharmacol.* 2011 Jan;51(1):19-28. doi: 10.1177/0091270010365550.
26. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet.* 1994 May;26(5):374-95. doi: 10.2165/00003088-199426050-00005.
27. Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics. *Pediatr Rev.* 2013 Jun;34(6):258-69. doi: 10.1542/pir.34-6-258.
28. Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007 Jan;4(1):37-45. doi: 10.1517/17425247.4.1.37.
29. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A. Safety of medicines used off-label in children: results from the European ADR database. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2012;74(6):1150-7.
30. Khan D, Kirby D, Bryson S, Shah M, Rahman Mohammed A. Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations. *Int J Pharm.* 2022 Mar 25;616:121501. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121501.
31. Yun YE, Edginton AN. Correlation-based prediction of tissue-to-plasma partition coefficients using readily available input parameters. *Xenobiotica.* 2013 Oct;43(10):839-52. doi: 10.3109/00498254.2013.770182.
32. Sandritter TL, McLaughlin M, Artman M, Lowry J. The Interplay between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Pediatr Rev.* 2017 May;38(5):195-206. doi: 10.1542/pir.2016-0101.
33. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2012 Dec;36(6):431-6. doi: 10.1053/j.semperi.2012.06.005.
34. Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Dec;30(12):1211-7. doi: 10.1086/648088.
35. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Pediatric Drug Development, and the Importance of Standardized Scaling of Clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Jan;58(1):39-52. doi: 10.1007/s40262-018-0659-0. Erratum in: *Clin Pharmacokinet.* 2019 Jan;58(1):139. doi: 10.1007/s40262-018-0723-9.
36. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Population pharmacokinetic analysis during the first 2 years of life: an overview. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Dec;51(12):787-98. doi: 10.1007/s40262-012-0015-8.
37. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:303-32. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708.
38. Rei Bolislis W, Bejeuhr G, Benzaghoul F, Corriol-Rohou S, Herrero-Martinez E, Hildebrand H, Hill-Venning C, Hoogland H, Johnson C, Joos A, Vart R, Le Visage G, Kühler TC. Optimizing Pediatric

Medicine Developments in the European Union Through Pragmatic Approaches. Clin Pharmacol Ther. 2021 Oct;110(4):871-9. doi: 10.1002/cpt.2152.

39. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, Moon YJ, Song P, Brar SS, Madabushi R, Wu TC, Booth BP, Rahman NA, Reynolds KS, Gil Berghund E, Lesko LJ, Huang SM. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther. 2011 Feb;89(2):259-67. doi: 10.1038/clpt.2010.298.*

40. Siatynia ML, Popovych VP, Hlushchenko OM, Serediuk NV. Suchasni stan rynku pediatrichnykh zasobiv. *Estemporalni liky dlia ditei. Zaporizhkyi medychnyi zhurnal. 2011;13(5):130-3. [in Ukrainian].*

41. Manolis E, Osman TE, Herold R, Koenig F, Tomasi P, Vamvakas S, et al. Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans. *Paediatr Anaesth. 2011 Mar;21(3):214-21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03523.x.*

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN YOUNG CHILDREN, PROBLEMS AND WAYS OF OPTIMISATION

Abstract. The article discusses current issues of safety and efficacy of pharmacotherapy in young children as one of the most challenging areas of clinical pharmacology. It analyses the physiological and biochemical characteristics of the body of children in the first years of life that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, in particular the characteristics of absorption, distribution, metabolism and excretion. The main risk factors for the development of drug-related complications are identified, including immaturity of liver enzyme systems, altered permeability of the blood-brain barrier, differences in water-electrolyte balance and functional activity of the kidneys.

Particular attention is paid to the analysis of the most common adverse reactions, dosing errors and clinical aspects of the safe use of antibiotics, anticonvulsants and antipyretics in paediatric practice. The importance of therapeutic drug monitoring (TDM) for preventing toxic reactions and improving treatment efficacy is discussed. It proposes ways to optimise pharmacotherapy by introducing the principles of personalised medicine, pharmacogenetic testing and the development of a programme for the rational use of antimicrobial drugs in paediatrics. The need for a multidisciplinary approach involving the participation of a physician, clinical pharmacologist and clinical pharmacist in the therapeutic decision-making process is emphasised.

The results of the analysis confirm that improving the safety of pharmacotherapy in young children is possible by improving the pharmacovigilance system, upgrading the qualifications of medical personnel, and standardising treatment protocols for children in accordance with international recommendations (EMA, WHO, AAP).

Key words: pharmacotherapy, young children, drug safety, pharmacokinetics, therapeutic monitoring, personalised medicine, programme for the rational use of antimicrobial drugs (antimicrobial stewardship programme).

Конфлікт інтересів. Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів:

Копчук Тамара Григорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>;

Дікал Мар'яна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9787-6193>.

Information about the authors:

Kopchuk Tamara H. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>;

Dikal Mariana V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9787-6193>.

Дата першого надходження рукопису до видання: 12.01.2026 р.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 11.02.2026 р.

Дата публікації: 26.03.2026 р.

