

FARMACOTERAPIE PEDIATRICĂ

E. Manolescu, Ioana Anca***

REZUMAT

Sunt prezentate principalele date farmacocinetice care pot influența acțiunile medicamentelor la copil, aspecte privind introducerea în terapeutică pediatrică a noilor medicamente, reacțiile adverse, particularități de administrare și posologia la copil.

Cuvinte cheie: copil, particularități farmacocinetice, administrare.

În mare măsură studiile experimentale și clinice privind utilizarea medicamentelor la copil au fost determinate de accidente terapeutice uneori grave, adevărate catastrofe, produse în ultimile decenii. Studiul atent al noilor medicamente este esențial pentru o utilizare corectă în domeniul patologiei pediatrică. Cu toate cercetările actuale există încă numeroase incertitudini privind farmacoterapia pediatrică.

Principalele aspecte ale terapiei în pediatrie ar putea fi schematizate astfel:

- particularități farmacocinetice;
- aspecte privind introducerea în terapeutică pediatrică a noilor medicamente;
- reacțiile adverse;
- particularități de administrare la copil;
- posologia la copil.

1. Particularități farmacocinetice

Diversele etape farmacocinetice (absorbție, transport, distribuție, metabolizare, eliminare) prezintă particularități importante în cadrul procesului de dezvoltare și în special la nou-născut. Ele condiționează atât efectul terapeutic cât și reacțiile adverse.

Absorbția și biodisponibilitatea

Administrarea orală

Nou-născutul la termen, și mai ales prematurul, se caracterizează printr-o disfuncție gastro-intestinală relativă:

- a) pH-ul gastric la naștere este cuprins între 6 - 8 cu o aclorhidrie relativă în primele zile și chiar în primele săptămâni de viață; valorile adultului nu sunt atinse decât începând din al treilea an de viață;
- b) evacuarea gastrică este mai încetă iar peristaltismul intestinal mai lent și neregulat;
- c) secreție redusă de bilă;
- d) flora intestinală incomplet dezvoltată.

Toate aceste aspecte pot influența biodisponibilitatea ca

ABSTRACT

Pediatric pharmacotherapy

The main pharmacokinetic data that can modify drugs action in children, aspects on the introduction of new drugs in pediatrics, adverse reactions, particularities of administration and posology for the children are presented.

Key words: children, pharmacokinetic particularities, administration.

și nivelul absorbției unor medicamente. Aciditatea gastrică redusă la nou-născut determină o absorbție digestivă crescută a unor medicamente (ampicilină, flucloxacilină, amoxicilină). Nou-născutul absoarbe mai greu fenobarbitalul și vitamina E. Absorbția este însă normală în cazul digoxinei, diazepamului și cotrimoxazolului. În general absorbția medicamentelor este adecvată clinic la nou-născut. Absorbția digestivă a unor medicamente (diazepam, clonazepam, valproat sodic) este chiar mai mare la sugarii peste 6 luni și la copiii comparativ cu adultul.

În unele cazuri datorită permeabilității crescute a mucoasei digestive și a labilității vasomotorii, unele medicamente care de obicei nu se absorb din intestin (neomicina) se pot absorbi în cantități suficient de mari la nou-născut, determinând niveluri plasmatiche care produc efecte sistemice (toxice).

Administrarea intrarectală

Absorbția după administrare intrarectală este în general variabilă și incompletă. Ea depinde de medicament dar și de gradul de umplere a ampulei rectale. Are avantajul că poate fi utilizată la bolnavi necooperanți, în caz de intoleranță gastrică, în cazul medicamentelor cu gust neplăcut ș.a. Absorbția de la nivelul rectului evită circulația portală, respectiv procesul de inactivare hepatică de prim-pasaj. În general se administrează intrarectal antipiretice. Diazepamul sub formă de soluție (gel) este foarte bine absorbit (mai repede și mai complet comparativ cu calea intramusculară) fapt important în tratamentul anticonvulsivant la sugar.

Teofilina este absorbită insuficient și inconstant și de aceea calea intrarectală nu este recomandată.

Administrarea și absorbția pe cale respiratorie

Administrarea intranasală sub formă de soluții este utilizată în special pentru acțiune locală în rinite (vasoconstrictoare, antiinflamatoare, antibacteriene). În anumite condiții absorbția prin mucoasa nazală este suficient de mare pentru a determina efecte sistemice (nedorite). Spre exemplu nafazolina la nou-născut și sugar poate produce efecte sistemice toxice (tulburări nervoase, colaps).

*Prof. Dr. Emanoil Manolescu, Catedra de Farmacologie, UMF București

** Șef de lucrări, Dr. Ioana Anca, Clinica de Pediatrie IOMC Alfred Rusescu, UMF București

Administrarea sub formă de aerosoli este frecvent întrebuințată în special pentru efecte locale (bronhodilatatoare, antiinflamatoare, mucolitice, antibacteriene). Principalul inconvenient în administrarea inhalatorie la copil este lipsa de cooperare sub vârstă de 3 - 4 ani. Administrarea sub formă de aerosoli pe cale inhalatorie se face în două scopuri:

- diagnostic pentru determinarea hipermotilității bronșice;
- terapeutic, mai ales în laringite, bronșite, astm bronșic, pneumopatii cu sindrom obstructiv.

Avantajele administrării inhalatorii sunt reprezentate de concentrația locală ridicată, evitarea reacțiilor adverse la distanță, acțiune locală imediată ș.a.

Utilizarea de dispozitive de expansiune (spacers) are avantajul că prin atașarea unei măști faciale permite administrarea și la copiii sub 2 ani sau la cei necooperanți. De asemenea reduce necesitatea coordonării între inspir și expir. Aceste dispozitive reduc pierderile de substanță activă la nivelul cavității bucale, respectiv măresc concentrațiile la nivel pulmonar.

Administrarea și absorbția pe cale cutanată

De obicei administrarea pe cale cutanată se face în scopul unei acțiuni locale. La nou-născut și sugar tegumentele sunt mai permeabile permițând o absorbție importantă pentru substanțele liposolubile. Ca urmare pot apărea manifestări sistemice, de obicei nedorite. Absorbția cutanată este favorizată de existența unor leziuni locale, de mărirea suprafeței de aplicare, de grosimea stratului de unguent și de aplicarea unui pansament ocluziv. De aceea se va recomanda ca aplicarea să fie limitată doar la zona afectată, să se administreze în strat subțire iar utilizarea pansamentului ocluziv să fie făcută numai în anumite situații.

Exemple de absorbție cutanată cu efecte sistemice nedorite sunt:

- a) aplicarea de corticoizi, în special cei cu acțiune intensă, care pot determina inhibarea axului hipotalamo-hipofizar, respectiv insuficiență cortico-suprarenală, favorizarea infecțiilor etc.;
- b) manifestări toxice după aplicarea de unguente cu derivați salicilici;
- c) surditate sau hipoacuzie după aplicarea de unguente sau spray conținând aminoglicozide (în cazul arsurilor);
- d) neurotoxicitate în cazul utilizării săpunurilor conținând un antiseptic (hexaclorofen);
- e) sulfamide (mafenid) - methemoglobinemie

Administrarea parenterală

Administrarea s.c. sau i.m. este în general urmată de o absorbție mai mică la nou-născut și sugar datorită perfuziei tisulare sangvine mai reduse.

După săptămâna 2 - 3 de viață absorbția la nivelul mușchiului este bună, **cu excepția unor afecțiuni cardiovasculare**. Substanțele cu caracter alcalin (digoxină, fenitoină) pot cristaliza determinând fenomene locale de iritație, necroză musculară și o reducere semnificativă a biodisponibilității. Absorbția fenobarbitalului de la nivelul țesutului muscular este bună.

Ținând seama de masa musculară redusă în general, și mai ales la nou-născut sau la copiii distrofici, se va evita administrarea unor medicamente cu acțiune iritantă locală. Spre exemplu se preferă preparatele de penicilină G sodică

față de cele potasice, mai ales în cazul concentrațiilor ridicate. Se va evita administrarea de preparate greu absorbabile la sugar sau la copilul mic, spre exemplu benzatinpenicilina (Moldamin) ș.a.

Administrarea i.v. este rezervată cazurilor deosebite în condiții de spitalizare. Este de preferat administrarea sub formă de perfuzie lentă.

Transport

Majoritatea medicamentelor sunt transportate în sânge sub formă legată de albuminele plasmatică. Proporția formei legate este diferită în funcție de medicament și de alți factori. Legarea de albumine depinde de:

- a) cantitatea de albumină disponibilă;
- b) afinitatea medicamentului față de albumine;
- c) prezența unor substanțe endogene sau exogene care pot intra în competiție pentru legarea de albumine.

Legarea de albumine este redusă în special la nou-născut și la sugar. Capacitatea de legare atinge valorile de la adult spre vârsta de 1 an.

Principali factori care condiționează această legare mai redusă sunt:

- concentrația mai mică a proteinelor plasmatică și în special a albuminei;
- capacitate calitativ redusă de fixare, mai ales în stările de acidoză;
- încărcarea albuminelor prin substanțe endogene (bilirubină, acizi grași);
- concentrație redusă a proteinei Y în ficatul nou-născutului; această proteină se leagă de anioni, în special de unele antibiotice.

Legarea redusă de albumine poate explica toxicitatea particulară a unor medicamente la nou-născut. Unele medicamente cu legare importantă de albumine (sulfamidele) pot deplasa bilirubina și astfel prin creșterea formei libere a acesteia se produce o trecere importantă a ei în SNC, respectiv apariția unui icter nuclear. Datorită insuficienței metabolice fiziologice hepatice la nou-născut, legarea de albuminele plasmatică a bilirubinei are o deosebită importanță.

Distribuția

Volumul de distribuție (Vd) al unui medicament reprezintă spațiul în care pătrunde medicamentul. Volumul de distribuție constituie relația dintre concentrația unui medicament într-un lichid biologic și cantitatea totală a produsului în organism.

$$Vd = Q/C \text{ în care}$$

Vd = volum de distribuție

Q = cantitatea totală a medicamentului în organism

C = concentrația medicamentului în spațiul extracelular sau în plasmă.

Numeroase medicamente se distribuie preferențial în lichidul extracelular. Rezultă că mărirea volumului lichidului extracelular poate condiționa obținerea unor concentrații active în organism. Volumul extracelular are variații importante în cursul procesului de dezvoltare: reprezintă 45% din greutatea corporală la naștere scăzând progresiv în cursul primilor ani de viață pentru a ajunge la 16% la adult. De asemenea apa totală din organism scade în aceeași perioadă de la 85% la 60% din greutatea corporală.

Penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, digoxina,

sulfamidele ș.a. se distribuie în spațiul extracelular având la nou-născut, sugar și la copilul mic un volum de distribuție relativ crescut față de copilul mai mare. Rezultă că dozele (pe Kgc) vor trebui să fie mai mari pentru a atinge concentrațiile active. Variațiile volumelor lichidiene în raport cu vârsta sunt în corelație strânsă cu modificările suprafeței corporale fapt care reprezintă un argument în favoarea utilizării suprafeței în stabilirea dozelor.

Proporția de grăsimi este relativ mai mică la copil fapt care poate influența doza necesară în cazul medicamentelor solubile în grăsimi, spre exemplu în cazul diazepamului volumul de distribuție este mai mic la copil față de adult.

	Grăsimi % față de greutatea corporală
Prematur	3
Nou-născut la termen	12
Primul an de viață	30
La 18 ani	18

Bariera hematoencefalică este mai permeabilă la nou-născut față de alte vârste fapt care permite o traversare mai ușoară a unor medicamente liposolubile (peniciline, aneștize, sedative, analgezice ș.a.). Pătrunderea ușoară prin bariera hematoencefalică a opioidelor, barbituricelor reprezintă un aspect important în utilizarea acestora.

Metabolizarea hepatică

Metabolismul medicamentelor la nou-născut, și mai ales prematur este deficitar datorită unei imaturități biochimice fiziologice.

Metabolizarea medicamentelor se desfășoară în 2 faze:

Faza I - procese de oxidare, reducere sau hidroliză care face ca grupul reactiv al medicamentului să devină accesibil celei de-a 2-a faze;

Faza II - procese de conjugare (sau sinteză) în care produsul realizat în prima fază este cuplat cu una sau mai multe molecule (acid glicuronic, acid mercapturic etc.) sau cu o grupare chimică (metil, acetyl etc.). Prin conjugare rezultă compuși cu hidrosolubilitate mare, cu un înalt grad de ionizare și deci ușor excretabili.

La naștere metabolismul, oxidativ este mai redus, mai ales la prematur, ca urmare $T_{1/2}$ al unor medicamente este prelungit. Spre exemplu incapacitatea ficatului imatur de a hidroliza diazepamul determină un $T_{1/2} = 75$ ore la nou-născutul prematur față de 17 ore la copilul cu funcție hepatică normală.

Mecanismele de conjugare sunt deficitare la nou-născut, ca urmare pot apare fenomene de cumulare cu manifestări toxice mai ales în cazul administrării repetate a unor medicamente. Exemplul cel mai caracteristic este al cloramfenicolului care poate produce un sindrom toxic grav la nou-născut (sindrom cenușiu). Alte medicamente cu risc prin acest mecanism sunt acidul nalidixic și salicilații.

Metabolizarea medicamentelor la făt sau la nou-născut poate fi accelerată prin inducție enzimatică ca urmare a administrării antepartum de substanțe inductoare la mamă. Spre exemplu fenobarbitalul, fenitoina, salicilații, carbamazepina pot determina o rată de metabolizare la naștere echivalentă cu cea de la adult. În aceste condiții $T_{1/2}$ la naștere al diazepamului poate fi de 12 - 15 ore. Barbituricele administrate mamei pot reduce hiperbilirubinemia prin inducția glucuroniltransferazei la făt.

Deficiențele genetice ale unor sisteme enzimatică, cum este glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G6PD) pot declanșa hemolize importante în cazul administrării unor medicamente (sulfamide, AINS ș.a.).

Metabolizarea hepatică poate fi redusă prin unele interacțiuni medicamentoase spre exemplu în cazul asocierii eritromicinei cu teofilina producându-se o inhibare a metabolismului teofilinei și creșterea toxicității acesteia.

Eliminarea renală

Atât filtrarea glomerulară cât și secreția tubulară sunt deficitare în special la nou-născut, mai ales prematur. Filtrarea glomerulară la nou-născut este de 1 - 3 ml/min față de 100 - 120 ml/min. la adult. Filtrarea glomerulară crește repede din primele zile de viață, se dublează la 15 zile și atinge valorile mature (100 - 120 ml/min) către vârsta de 1 an. La nou-născut medicamentele eliminate prin filtrare glomerulară (digoxină, aminoglicozide ș.a.) necesită o adaptare corespunzătoare de posologie.

	Prematur	Nou-născut	Copil	Adult
Gentamicină $T_{1/2}$ ore	5 - 6	4 - 5	3 - 4	2 - 3

Medicamentele eliminate prin secreție tubulară au de asemenea un $T_{1/2}$ mai mare. Spre exemplu penicilinele au un clearance renal la nou-născut de 15% față de cel al copilului mare sau al adultului.

Unele medicamente care se elimină în totalitate pe cale renală sunt contraindicate la nou-născut și sugar datorită riscului de cumulare, respectiv fenomenelor toxice (nitrofurantoină).

În mod paradoxal, rata redusă de filtrare glomerulară necesită o creștere a posologiei unor medicamente (tiazide). Acestea au nevoie pentru a fi eficiente, de un filtrat glomerular suficient de mare să ajungă la tubul distal. În această situație nou-născutul se comportă ca un adult prezentând o insuficiență renală cronică avansată și deci necesită doze mai mari de diuretic.

2. Aspecte privind introducerea în terapeutică pediatrică a medicamentelor noi

De obicei un nou medicament este studiat clinic la început la adult. În cazul în care ar putea fi util și în domeniul pediatric sunt necesare studii speciale pentru a stabili eficacitatea dar mai ales particularitățile farmacocinetice ca și inocuitatea la copil.

În acest scop organismele de control vor stabili procedurile de cercetare clinică în cazul copilului. În primul rând trebuie să se stabilească dacă acestea sunt acceptabile deontologic și valabile științific. Se va avea în vedere raportul risc-avantaje. Cercetarea clinică la copil se va face numai cu asentimentul părinților.

Tehnicile de evaluare a acțiunii medicamentului trebuie, pe cât posibil, să nu fie tehnici agresive. Prelevările repetate de sânge sau de urină, necesare mai ales sub aspect farmacocinetic, nu sunt totdeauna realizabile și nici acceptabile deontologic. Tehnicile de dozare biochimică trebuie să se efectueze pe volume mici de sânge, dacă este posibil se vor face prelevări capilare și nu venoase. În unele

cazuri dozările din salivă sunt utile evitând prelevările de sânge, cu toate că nivelurile salivare nu corespund exact cu cele sangvine.

Pentru a avea rezultate corespunzătoare în astfel de cercetări este necesar să se supravegheze atent administrarea corectă a medicamentului (doze, intervale, etc.).

În autorizația de utilizare a medicamentului trebuie să se menționeze, pe baza unor studii bine fundamentate, caracteristicile medicamentului și condițiile lui de utilizare la copil. Este necesară o informare amănunțită a medicului practicant asupra indicațiilor, contraindicațiilor, riscurilor și efectelor adverse ca și a posologiei.

Pe de altă parte atât organismele de control cât și producătorii ezită de foarte multe ori să-și asume responsabilitatea utilizării medicamentului în pediatrie. Pentru multe medicamente omologate în terapeutică informarea medicului privind utilizarea la copil este evazivă sau ignorată chiar după ce utilizarea medicamentului respectiv a devenit curentă în pediatrie.

3. Reacțiile adverse

Adesea reacțiile adverse diferă la copil față de adult, iar unele sunt prezente numai în această perioadă.

Pentru limitarea reacțiilor adverse în domeniul pediatric sunt de considerat următoarele aspecte generale:

- efectuarea, înainte de utilizarea clinică, a unor studii cât mai complete a noilor medicamente;
- prescrierea unui număr cât mai mic posibil de medicamente la copil ca și la femeile însărcinate sau la cele care alăptează;
- găsirea unei posologii optime în funcție de condițiile specifice cazului (vârstă, stări fiziologice, stări patologice asociate, interacțiuni medicamentoase ș.a.).

Supravegherea reacțiilor adverse la copil trebuie să beneficieze de o mai mare atenție față de cea acordată până în prezent. Această supraveghere se face în 2 modalități: declarația spontană și supravegherea intensivă.

Declarația spontană reprezintă principala modalitate. Are avantajul că acoperă majoritatea populației dar de cele mai multe ori este incompletă, mulți medici neglijând raportarea tuturor reacțiilor adverse întâlnite.

Supravegherea intensivă are avantajul că oferă o imagine exactă a incidenței reacțiilor adverse pe un lot de studiu, rezultatele obținute putând fi extrapolate la toată populația. O astfel de supraveghere poate oferi de asemenea o imagine a incidenței reacțiilor adverse față de numărul cazurilor la care s-a utilizat medicamentul respectiv. Este necesar să se organizeze mai multe studii de supraveghere intensivă pe grupe de vârstă sau/și pe grupe de medicamente.

Particularitățile privind reacțiile adverse la copil trebuie să mai bine cunoscute de medicul de familie, de medicul generalist, de obicei mai puțin avizați asupra acestor aspecte.

Spre exemplu se vor considera aspectele legate de posibile modificări în procesul de creștere și dezvoltare. Astfel utilizarea prelungită a corticoterapiei poate determina întârzieri în creștere.

Efectele nedorite determinate de unele medicamente administrate în cursul gestației sau în timpul alăptării sunt frecvent necunoscute sau neglijate. Pentru numeroase medicamente, datorită studiilor insuficiente, ca și pentru a evita responsabilitatea producătorului se menționează în

prospecte că nu se cunosc suficient de bine efectele nocive posibile în cazul administrării la femeia gestantă sau în timpul alăptării și deci se limitează sau se contraindică administrarea sa.

Unele efecte adverse sunt specifice copilului sau se întâlnesc mult mai frecvent la acesta. Astfel sunt modificările dentare produse de tetraciclina administrată în perioada de odontogeneză (contraindicată în cursul gestației și până la vârsta de 6 - 9 ani). Ținând seama de acestea, indicația dozelor de tetraciclina la copil este inutilă, poate crea chiar confuzii.

Hemoliza produsă de numeroase medicamente în condiții de deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G_6PD) este de obicei întâlnită la copil, fiind puțin probabil ca până la vârsta adultă subiectul să nu fi primit un astfel de medicament (sulfamide, analgezice-antipiretice ș.a.).

Sindromul cenușiu determinat de cloramfenicol la nou-născut este de asemenea o manifestare caracteristică perioadei de interes pediatric; la fel sindromul Reye produs de administrarea acidului acetyl-salicilic.

În afară de reacțiile adverse sunt de menționat și unele greșeli terapeutice cum este spre exemplu administrarea intranasală de nafazolină la nou-născut și copil care determină manifestări nervoase și circulatorii importante.

Intoxicațiile accidentale la copil sunt foarte frecvente, de obicei foarte grave și cu evoluție mai severă față de adult.

4. Particularități de administrare la copil

Particularitățile de administrare la copil implică forme farmaceutice adecvate, de obicei preparate lichide cu gust agreabil. Este contraindicată practica de a administra copilului mic (sub 3 - 4 ani) fragmente de comprimate sau de drajeuri forțând înghițirea lor; se poate produce inhalarea acestora. În cazul în care o formă farmaceutică solidă se va administra oral ea va fi pulverizată și înglobată într-o masă vâscoasă agreată de copil (miere, dulceață).

Ambalajele medicamentelor vor fi realizate așa încât conținutul să nu fie accesibil copilului; vor fi prevăzute cu mecanisme speciale de deschidere a flaconului și nu vor fi lăsate la îndemâna copilului.

5. Metode de stabilire a dozei la copil

Doza la copil se poate stabili în 3 modalități:

- Deduția dozei copilului din cea a adultului** se bazează pe diferite relații matematice care fac în general o corecție în funcție de vârstă sau de greutatea corporală. Datele sunt numai orientative metoda fiind în general inexactă și puțin folosită.
- Doza în funcție de greutatea corporală** este cea mai folosită, greutatea fiind parametrul cel mai important care variază în cursul creșterii. Metoda este comodă dar trebuie aplicată și în funcție de vârstă (nou-născut, nou-născut prematur, sugar, copil mic, școlar).
- Doza în funcție de suprafața corporală** este cea mai exactă fiind valabilă pentru diferite grupe de vârstă. Se poate folosi și relația de mai jos prin care se obține doza la copil din doza adultului în funcție de suprafața corporală.

Doza (copil) - suprafața corpului la copil/1,73

Suprafața corpului se poate stabili prin intermediul unor abace în funcție de greutate și lungime. Valoarea 1,73 mp reprezintă suprafața medie corporală a adultului. Pentru medicamente cu un coeficient terapeutic mare se poate folosi în stabilirea dozei următorul tabel:

Vârsta	% din doza adultului
Prematur și nou-născut	nu este valabil
1 lună	12,5
2 luni	15
4 luni	20
1 an	25
3 ani	33
7 ani	50
12 ani	75

Factori mai importanți care pot modifica dozele sunt: edemele, eliminarea renală deficitară, obezitatea, metabolizarea redusă (insuficiență hepatică) sau crescută (inducție enzimatică), febra, hiper- sau hipotirodismul ș.a.

Posologia la nou-născut și prematur este de regulă diferită de alte grupe de vârstă.

6. Tabel cu dozele unor medicamente mai frecvent utilizate

Datele prezentate se referă la medicamentele mai frecvent utilizate în terapia pediatrică. Nu sunt menționate unele grupe (spre exemplu anticancerosele ș.a.). Dozele se referă la copilul peste o lună (dacă nu se fac alte precizări sunt valabile de obicei până la vârsta de 2 - 3 ani). Dozele pentru nou-născut sau prematur sunt menționate separat. Aceste date sunt orientative fiind necesară stabilirea dozei în funcție de fiecare caz: nu sunt menționate scheme terapeutice. Este bine să se consulte amănunte în lucrări de terapeutică pediatrică sau în prospectul medicamentului. Medicamentele au fost menționate în tabel în funcție de denumirea comună internațională (DCI).

Antibacteriene

Acid clavulanic + amoxicilină (Augmentin) p.o. 20 - 40 mg/Kg/zi div. în 3 doze

Amikacină i.v. - i.m. 15 - 30 mg/kg/zi div. în 2 doze

Amoxicilină p.o. 25 - 50 mg/kg/zi div. în 3 doze

Ampicilină i.v. 50 - 300 mg/Kg/zi div. în 4 doze; n.n. < 1 săpt. 50 - 150 mg/Kg/zi div. în 2 - 3 doze; > 1 săpt. 75 - 200 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze

Cefamandol i.v. - i.m. 50 - 100 mg/Kg/zi div. în 3 - 6 doze

Cefuroxima i.v. - i.m. 75 - 240 mg/Kg/zi div. în 3 doze

Cefoxitin i.v. - i.m. 80 - 160 mg/Kg/zi div. în 4 - 6 doze

Cefotaxim i.v. - i.m. 75 - 200 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze; n.n. < 1 săpt. 100 mg/Kg/zi div. în 2 doze; > 1 săpt. 150 mg/Kg/zi div. în 3 doze.

Ceftriaxonă i.v. - i.m. 50 - 100 mg/Kg/zi div. în 2 doze sau o singură dată/zi; n.n. < 1 săpt. 50 mg/Kg o dată/zi; > 1 săpt. 50 - 75 mg o dată/zi

Ceftazidimă i.v. - i.m. 75 - 150 mg/Kg/zi div. în 3 doze

Cefalexină p.o. 25 - 50 mg/Kg/zi div. în 4 doze.

Cefadroxil p.o. 30 mg/Kg/zi div. în 2 doze sau o dată/zi

Cefaclor p.o. 20 - 40 mg/Kg/zi div. în 2 - 3 doze.

Cefuroxim i.v., i.m. 50 - 100 mg/kg/zi în 3 doze.

Cefuroxim axetil p.o. 20 - 30 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Claritromicină p.o. 15 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Clindamicină i.v. - i.m. 15 - 40 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze.

Cloramfenicol p.o. utilizare excepțională 50 - 75 mg/Kg/zi div. în 4 doze

Cotrimoxazol p.o. 8/40 mg/Kg/zi div. în 2 doze i.v. 20/100 mg/kg/zi div. în 4 doze.

Eritromicină p.o. 20 - 50 mg/Kg/zi div. în 2 - 4 doze

Gentamicină i.v. - i.m. 3 - 7,5 mg/Kg/zi div. în 2 sau 3 doze.

Loracarbef p.o. 15 - 30 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Metronidazol p.o. sau i.v. perfuzie 30 mg/Kg/zi div. în 4 doze; i.v.

Nitrofurantoin p.o. copii peste 1 lună 5 - 7 mg/Kg/zi div. în 4 doze.

Oxacilină i.v. - i.m. 100 - 200 mg/Kg/zi div. în 4 - 6 doze; n.n. < 1 săpt. 50 - 100 mg/Kg/zi div. în 2 - 3 doze; > 1 săpt. 75 - 200 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze.

Penicilină G (benzilpenicilină) i.m. - i.v. 150.000 - 400.000 u.i./Kg/zi div. în 4 - 6 doze; n.n. < 1 săpt. 50.000 - 150.000 u.i./Kg/zi div. în 2 - 3 doze; > 1 săpt. 75.000 - 200.000 u.i./Kg/zi div. în 3 - 4 doze

Penicilină V (Fenoximetilpenicilină) p.o. 50.000 - 100.000 u.i./Kg/zi div. în 4 doze

Piperacilină i.m. 50 - 300 mg/Kg/zi div. în 4 - 6 doze

Ticarcilină i.v. - i.m. 50 - 300 mg/Kg/zi div. în 4 - 6 doze

Tobramicină vezi **gentamicină**.

Vancomicină i.v. perfuzie lentă 40 - 60 mg/Kg/zi div. în 4 doze; n.n. < 1 săpt. 20 mg/Kg/zi div. în 2 doze; > 1 săpt. 30 mg/Kg/zi div. în 3 doze.

Antituberculoase

Etionamidă p.o. 15 - 20 mg/Kg/zi div. în 2 doze (max. 1 g/zi)

Etambutol p.o. 15 - 25 mg/Kg/zi o singură administrare (max. 250 mg/zi)

Izoniazidă p.o. 10 - 20 mg/Kg/zi o singură administrare (max. 300 mg/zi) sau 20 - 40 mg/Kg/zi de 2 ori/săpt.

Rifampicină p.o. - i.v. 10 - 20 mg/Kg/zi o singură administrare (max. 600 mg/zi).

Streptomycină i.m. 20 - 40 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Antimicotice

Fluconazol p.o. - i.v. copii peste 1 an 3 - 12 mg/Kg/zi o doză

Flucitozina p.o. 37,5 mg/Kg la fiecare 6 ore

Ketoconazol p.o. peste 2 ani 3,3 - 6,6 mg/Kg/zi o singură doză.

Miconazol i.v. 20 - 40 mg/Kg/zi div. în 3 doze.

Antivirale

Aciclovir p.o. copii 1 - 9 ani 5 mg/Kg/zi div. în 2 doze (max. 150 mg/zi)

Vidarabină i.v. perfuzie 15 - 30 mg/Kg/zi

Zidovudină p.o. 720 mg/mp/zi div. în 4 doze (max. 800 mg/zi).

Antihelmintice

Levamisol p.o. 3 mg/Kg o doză

Niclosamida p.o. copii până la 2 ani, 0,25 g x 2/zi; 2 - 8 ani, 0,5 g x 2/zi; peste 8 ani 1 g o dată și după o oră încă 1 g (dimineața pe nemâncate).

Piperazină adipat p.o. sub 2 ani 50 - 75 mg/Kg/zi; 2 - 4 ani 750 mg/Kg/zi; 5 - 12 ani 1,5 g div. în 3 doze; peste 12 ani 600 mg x 3/zi (2 g/zi)

Pirantel pamoat p.o. 10 mg/Kg/zi o dată.

Piriviniu pamoat p.o. 5 mg/Kg o dată (max. 250 - 300 mg).

Mebendazol p.o. Ascens - 100 mg/zi timp de 3 zile; Enterobius 100 mg o singură doză nu se administrează sub 2 ani.

Analgezice - antipiretice - antiinflamatoare

Acid acetilsalicilic p.o. ca antipiretic 60 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze. În ARJ 50-100 mg/Kg/zi div. în 4 - 6 doze.

Diclofenac p.o. 2 - 3 mg/Kg/zi div. în 2 - 3 doze

Ibuprofen p.o. analgezic-antipiretic 20 - 30 mg/Kg/zi div. în 3 doze; antiinfla-

REFERATE GENERALE

mator în artrita reumatoidă juvenilă 40 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze.

Metamizol (Algoalmin) p.o. copii 3 - 15 ani 0,125 - 0,375 g x 2 - 3/zi; 1 - 15 ani (i. rectal) 0,3 g x 1 - 3/zi

Paracetamol p.o. 60 mg/Kg/zi div. în 4 doze, sau 20 mg/Kg/doză.

Anticonvulsivante - antiepileptice - tranchilizante

Carbamazepină p.o. 10 - 20 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze

Clorpromazină p.o. 1 - 3 mg/Kg/zi div. în 3 doze

Diazepam p.o. - i.v. - i. rectal 0,1 - 0,3 (-0,8) mg/Kg/doză

Fenitoină p.o. 5 - 7 mg/Kg/zi în 1 - 2 doze

Fenobarbital p.o. - i.m. 3 - 5 mg/Kg/doză

Mepramat peste 1 an p.o. 50 - 70 mg/zi div. în 6 - 8 doze

Valproat de sodiu p.o. 20 - 35 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Cardiovascular - diuretice

Digoxină

Vârsta	Doză de saturare (mg/Kgcorp/zi)*			Doză de întreținere** (din doza de saturare)	
	Oral	i.m.	i.v.	oral	parenteral
Prematur 0,2 săptămâni	0,03	0,03	0,02	1/5 - 1/4	1/5 - 1/10
Prematur 2 - 4 săptămâni	0,04	0,04	0,03	1/3 - 1/4	1/5 - 1/10
Nou-născut la termen	0,05	0,05	0,04	1/3 - 1/4	1/5 - 1/10
1 lună - 2 ani	0,06 - 0,08	0,06	0,04	1/3 - 1/4	1/5
2 - 6 ani	0,04 - 0,06	0,04	0,02	1/3 - 1/4	1/5
6 - 12 ani	0,02 - 0,04	0,02	0,02	1/3 - 1/4	1/5

* Doza de saturare pentru 24 ore se administrează: 1/2 doză start și apoi câte 1/4 la fiecare 6 - 8 ore

** Se împarte în 2 prize egale la 12 ore.

Captopril p.o. 0,3 - 0,5 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Aldactonă p.o. 2 mg/Kg/zi

Furosemid p.o. - i.v. 0,5 - 2 mg/Kg/doză

Hidroclorotiazidă p.o. 1 - 3 mg/Kg/zi div. în 2 doze

Nifedipină p.o. 0,25 - 2 mg/Kg/zi în 3 - 4 doze

Propranolol p.o. 0,3 - 1,2 mg/Kg/zi div. în 3 doze (max. 5 mg/Kg/zi)

Adenozină i.v. bolus accese de tahicardie paroxistică supraventriculară 0,1 - 0,2 mg/kg.

Lidocaină i.v. 1 mg/Kg/doză bolus - se poate repeta la 10 min. de 3 ori; apoi perfuzie 20 - 30 mcg/Kg/min.

Procainamidă i.v. 7 - 15 mg/Kg în timp de 15 min. apoi perfuzie cu o rată de 20 - 60 mcg/Kg/min.

Respirator

Adrenalină 1/1000 i.c. 0,01 - 0,02 mg/Kg/doză; i.v. 0,006 mg/Kg/doză

Acetilcisteină p.o. 10 - 30 mg/Kg/zi div. în 3 doze

Beclometazon inhal. un puf la 6 - 8 ore.

Codeină p.o. peste 10 ani analgezic 3 mg/Kg/zi div. în 3 doze; analgezic 1/3 - 1/2 din doza analgezică.

Cromoglicat disodic inhal. 80 mg/zi div. în 2 - 4 doze.

Salbutamol p.o. 0,20 - 0,30 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze.

Salmeterol inhal. un puf la 12 ore.

Teofilină p.o. peste 1 an 15 - 25 mg/Kg/zi în funcție de răspuns sau de teofilinemie.

Bromhexină p.o. sol. 2 mg/ml sugari 5 - 10 picături de 3 ori/zi; 1 - 5 ani 20 picături de 3 ori/zi; peste 5 ani 2 ml de 3 ori/zi.

Ketotifen p.o. peste 3 ani 1 mg x 2/zi.

Preparate de fier

Preparate	Forma de prezentare	Fier elemental	Doză
Fier bivalent (p.o.) <i>Gluconat feros</i> Ferglurom	fiole buvabile 5 ml (2%) 100 mg 5 ml 4% (200 mg)	12 mg/5 ml 14 mg/5 ml	sugari: 2,5 ml (2%) x 3/zi (150 mg glucomat feros) 1 - 6 ani: 5 ml (2%) x 3/zi (300 mg) 6 - 12 ani: 5 ml (4%) x 2 - 3/zi (400 - 600 mg)
<i>Fumarat feros</i> Feronat	flacon 100 ml sol. 3% (5 ml = 150 mg fumarat feros)	50 mg/5 ml	sugari 2,5 ml (25 mg)/zi - 5 ml (50 mg)/zi >1 an 5 ml - 7,5ml/zi 2 - 6 ani 5 ml x 2 - 3/zi
<i>Ferrum Hausmann</i>	flacon 150 ml sirop flacon 30 ml sol. uz int.	50 mg/ml 50 mg/ml	sugari 25 - 50 mg fier/zi 0,5 - 1 ml/zi 1 - 12 ani 50 - 100 mg fier/zi 1 - 2 ml/zi sugari 5 pic.; peste 1 an 15 pic./zi în mai multe prize 1 - 12 ani 15 pic. de 1 - 2 x/zi >12 ani 15 pic. de 2 x/zi
<i>Sulfat feros</i> Ferro Gradumet	cp. 325 mg sulfat feros	105 mg/cp	> 12 ani 1 cp./zi
<i>Glutamat feros</i> Glubifer Glutamat feros	drajeuri 100 mg glutamat feros fiole buvabile 2% (5ml) 100 mg 4% (10 ml) 200 mg	20 - 22 mg/dj 21 - 22 mg. 43 mg	>3 ani 1 - 2 dj./zi 1 - 3 ani 1 - 2 fiole (2%)/zi, 3 - 6 ani 2 - 3 fiole (2%)/zi
<i>Dextriferon</i> Fier polimaltozat	fiole buvabile 2 ml (5%)	100 mg/2 ml	
<i>Fericolinat</i> Fer - sol	flacon 15 ml sol uz int. 200 mg/ml (colincitrat de fier)	~50 mg/5 ml	sugari: 10 pic. x 3/zi 2 - 6 ani: 15 pic. x 3/zi 6 - 10 ani: 20 pic. x 3/zi
Fier trivalent (i.m.) <i>Dextriferon</i> Fier polimaltozat Ferrum Hasumann	fiole 2 ml (5%) fiole 2 ml (5%)	100 mg/2 ml 100 mg/2 ml	sugari < 5 Kg 0,25 ml = 25 mg. i.m. 2 - 3 doze la 2 zile sugari 5 - 10 Kg, 0,50 ml = 50 mg. i.m. 2 - 3 doze la 2 zile copii mari 1 - 2 ml i.m. 2 - 3 doze la 2 zile interval.

Corticoizi pentru acțiune sistemică - ACTH

Prednison p.o. 1 - 2 mg/kgc/zi sau 2 - 4 ani 30 - 40 mg/zi; 4 - 10 ani 60 mg/zi; peste 11 ani 80 mg/zi div. în 3 - 4 doze (nefroză). În cardită reumatică: 2 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze.
Tetracosactid i.m. 1 - 5 ani 250 - 500 mcg/zi; 6 - 12 ani 0,25 - 1 mg/zi

Digestiv

Cimetidină p.o. 20 - 40 mg/Kg/zi div. în 4 doze.
Loperamidă p.o. 4 - 8 ani 1 mg x 4/zi timp de 3 zile; 9 - 12 ani 2 mg x 4/zi timp de 5 zile.
Metoclopramidă p.o. - r. - i.v. peste 1 an 0,2 - 0,5 mg/Kg/zi div. în 2 - 3 doze.
Ranitidină p.o. 2,5 - 4 mg/Kg/zi div. în 2 doze.

Antihistaminice H₁

Alimenazină p.o. 0,5 - 1 mg/Kg/zi div. în 3 - 4 doze
Astemizol p.o. peste 2 ani 2 mg/10 Kg/zi
Ciproheptadina p.o. 2 - 6 ani 2 mg x 3 - 4/zi (max. 8 mg/zi); 7 - 14 ani 2 - 8 mg x 2 - 3/zi (max. 16 mg/zi).
Prometazină p.o. 0,5 - 1 mg/Kg/doză.

Antagoniști ai opiaceelor și benzodiazepinelor

Flumazenil i.v. 10 mcg/Kg/doză
Naloxonă i.m. - i.v. - s.c. 5 - 10 mcg/Kg/doză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Blumer J.L., Reed M.D.:** Clinical Pharmacology, *The pediatric Clinics of North America*, 36, 1053 - 1061, 1989
2. **Bodey G.P., Milatovic D., Braveny I.:** The Antimicrobial Pocket Book *Friedr. Vieweg Braunschweig/Wiesbaden 1995*
3. **Ciofu E., Ciofu Carmen:** Esențialul în pediatrie, *Ed. Amaltea 1997*
4. **Gellis S.S., Kagan B.M.:** Current pediatric therapy, *12th Ed. Saunders, Philadelphia 1986*
5. **Gladtko E.:** The importance of pharmacokinetics for pediatrics, *Europ. J. Pediatr.* 131, 85, 1979
6. **Guignard J.P., Schubiger G.:** Pharmacothérapie pédiatrique. Bases de la thérapeutique médicamenteuse. *Documed Bâle 1991*
7. **Harnack G.A., Janssen F.:** Padiatrische Dosistabellen. *9. Auflage Wiss. Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart 1989*
8. **Shirkey H.C.:** Pediatric therapy, *6 th Ed. Mosby St. Louis 1980*

A 39-A CONFERINȚĂ INTERȘTIINȚIFICĂ ASUPRA AGENȚILOR ANTIMICROBIENI ȘI CHIMIOTERAPIE

26 - 29 septembrie 1999, San Francisco, California SUA

Prof. Dr. Ileana Rebedea, U.M.F. „Carol Davila“ București

În perioada 26 - 29 septembrie 1999, Societatea americană de Microbiologie [ASM] a organizat la San Francisco, California [SUA], a 39-a Conferința [ICAAC] privind agenții antimicrobieni și chimioterapici.

Conferința a avut un caracter festiv motivat de Centenarul ASM [American Society for Microbiology], cea mai veche societate medicală din SUA, fondată în 1899 și având o bogată și extinsă activitate științifică.

Organizată ca un forum interdisciplinar de schimb de informații, Conferința a reunit diferiți profesioniști de sănătate: medici, microbiologi, cercetători, farmaciști și alți specialiști de boli infecțioase.

Comitetul de organizare a fost condus de W. Craig și B. Murray, sub președenția prof. Julian Davies din Canada. Următoarea Conferință Generală își va desfășura lucrările în Mai anul 2000, la Los Angeles.

Lucrările s-au desfășurat în 50 sesiuni, cu 30 simpozioane, 20 întâlniri ale experților, 6 sesiuni interactive, sesiuni de postere și o sesiune AIDS.

Și alte societăți medicale și-au adus contribuția la organizarea și derularea Conferinței de la San Francisco: Societatea europeană de Microbiologie clinică și boli infecțioase [ESCMID], Uniunea Internațională a Societăților Microbiologice [IUMS], Societatea de Microbiologie Industrială [SIM], Societatea Internațională de Boli Infecțioase [ISID], Societatea pediatrică de boli infecțioase [PIDS], Societatea Internațională de Farmacologie antiinfecțioasă [ISAP], Asociația americană de boli cu transmitere sexuală [ASTDA] ș.a.

20% din rezumatele lucrărilor trimise au fost acceptate și prezentate în 120 sesiuni de postere, 34 sesiuni de diapozitive și 2 sesiuni ale ultimelor lucrări primite.

Tematica complexă și vastă a Conferinței a tratat probleme de patogenie, epidemiologie, imunologie, diagnostic, tratament și prevenție ale bolilor infecțioase clasice și emergente. Categoriile de teme propuse au inclus: farmacocinetica și farmacodinamia la animale și om, patogenia infecțiilor și bazele moleculare de patogenitate, mecanisme de rezistență și elementele genetice, interacțiuni medicamentoase, tiparea tulpinilor, imunologia și apărarea gazdelor, diagnosticul de laborator al bolilor infecțioase, virologie, micologie, infecții nosocomiale și chirurgicale, infecții comunitare, studii clinice, farmacoconomie și managementul îngrijirilor medicale, și multe altele.

(Continuare în pagina 14)

Experții întruniți în sesiuni speciale au dezbătut probleme legate de testarea sensibilității bacteriene și micotice, meningite, infecții cu virusuri hepatice sau herpetice, infecția HIV la gravide, ș.a.

Rezistența bacteriilor la antibiotice este considerată cea mai importantă problemă de terapie în infecții, emergența rezistenței bacteriilor patogene fiind în creștere continuă. Astfel a crescut incidența enterococilor rezistenți la vancomicină, a pneumococilor rezistenți la penicilină și alte antibiotice, sau a stafilococilor rezistenți la meticilină și vancomicină ș.a. Mecanismele clasice de rezistență bacteriană constau în inactivare sau în modificarea țintelor de acțiune a antibioticelor.

Majoritatea bacteriilor posedă „pompe de eflux“ pentru multiple medicamente, care sunt complexe pluriproteice atașate la exteriorul sau interiorul membranelor, codificate de gene cromozomiale. Aceste structuri acționează în producerea rezistenței la antibiotice și la eliminarea toxinelor bacteriene penetrante în celule prin difuziune pasivă, și care sunt pompate la exterior. Vehicularea antibioticelor în organe [intestin, ficat, rinichi] este realizată de transportori ce acționează împreună cu enzimele. Citocromul uman P 450 3A4 acționează interactiv cu glicoproteina P, transportoare a rezistenței multiple la antibiotice, în sistemele celulare eucariote și procariote. Sistemul Acr AB pompează la exterior antibioticele β -lactamice, coloranții, detergenții și solvenții organici. Alterarea genetică a pompelor AcrAB scade CHI E. coli K-12 față de cloxacilina de la >512 la 2 mg/L.

Transportorii determină apariția rezistențelor multiple la medicamente a bacteriilor, fungilor și paraziților. Blocarea pompelor de eflux este importantă și în terapia tumorilor și a hemopatiilor maligne.

Obținerea unor noi agenți terapeutici preocupă cercetătorii diferitelor companii farmaceutice. Astfel, s-au obținut **noi carbapenemi**:

- **E 1010 [ER-35786]** are un spectru antibacterian larg și activitate antibacteriană eficientă. Este activ față de *P. aeruginosa* rezistent la imipenem, *B. fragilis*, *E. faecalis* [dar nu și față de *E. faecium*] și stafilococi meticilino-rezistenți [MRSA] cu un CMI de 5 - 8 ig/ml.
- **Men 10700** este un nou penem activ față de gram pozitivi și gram negativi producători de β -lactamaze: *Klebsiella pneumoniae* și *oxytoca*, *H. influenzae* amoxicilino-rezistent. *Proteus morgani* și *vulgaris*, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Moraxella catarrhalis* și *S. pneumoniae*.
- **L-084** este un carbapenem de administrare orală aflat în faza I de studiu, care se remarcă prin spectru [*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*], toleranța bună, absorbție neinfluențată de alimentație, cu eliminare urinară predominantă.

Zanamivir este un inhibitor al neuraminidazei virusurilor gripale A și B, recomandat cardiacilor și vârstnicilor în inhalare bucală, 10 mg de 2 ori pe zi, pentru tratamentul gripelor.

Profilaxia gripei folosește ca procedee specifice, trivaccinul inactivat [TIV] sau vaccinul cu virus viu atenuat [LAIV], cu rezultate bune în 92% și respectiv 85% din cazuri. Vaccinarea universală antigripală cu virusuri actuale circulante reduce riscul îmbolnăvirii, a complicațiilor [ex. otite medii] și a consumului inutil de antibiotice.

Voriconazolul este un antifungic triazolic nou, activ față de *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitis* și *Candida* [albicans, krusei].

Meningitele bacteriene înregistrează o letalitate de 10% la nou-născuți și 5% la copii, cu sechele în 20 - 30% din cazuri. La nou-născuți, meningitele se tratează cu ampicilina și aminoglicozide sau cefotaxim, iar la alte vârste cu ceftriaxona sau cefotaxim și vancomicina. Terapia cortizonică [dexametazona] este absolut necesar a fi administrată înainte sau concomitent cu prima doză parenterală de antibiotic, prin blocarea răspunsului inflamator secundar.

Acestea sunt câteva spicuri din multitudinea problemelor dezbătute și au valoare orientativă numai pentru aprecierea spectrului ultralarg tematic al Conferinței de la San Francisco.