

Г.Г. Максименя

ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Часто врачу-педиатру приходится использовать лекарственные препараты больным доношенным и недоношенным детям сразу после их рождения. Лечебный эффект их при проведении фармакотерапии может сопровождаться целым рядом проходящих и не проходящих побочных реакций.

Самый чувствительный и ранимый неонатальный период развития ребенка предполагает отказ от применения одних лекарств, знания клинко-фармакологических характеристик других и осторожности в их выборе. Автор перечисляет клинко-физиологические особенности течения неонатального периода и описывает особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов при использовании новорожденным детям.

Ключевые слова: неонатальный период, фармакокинетика, фармакодинамика, нежелательные реакции, биоусвоение(биодоступность) препаратов, распределение, клиренс.

H. G. Maksimienia

PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN OF THE NEONATAL PERIOD

The article deals with special features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered to children in the neonatal period. We have listed the most common side effects appearing during drug administration, and measures for preventing them have been suggested.

Key words: neonatal period, pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects, drug bioavailability, clearance, distribution.

Основной принцип доктора при оказании помощи больному – «Не навреди!». Использование лекарственных препаратов для лечения детей могут иметь последствия на всей их последующей жизни. С момента рождения и до 14 лет в организме ребенка происходят резкие изменения, связанные с его ростом и развитием. Наиболее выражены эти особенности у новорожденных и грудных детей. Именно поэтому лекарственная терапия в этом периоде развития имеет существенные отличия от таковой у детей более старшего возраста и у взрослых людей. Врачи, оказывающие помощь детям первых месяцев жизни (особенно специалисты отделений реанимации и интенсивной терапии для новорожденных), должны знать особенности действия лекарственных препаратов в этом раннем возрасте и уметь предупреждать их возможные побочные эффекты (нежелательные реакции).

Сегодня более глубоко изучены результаты применения лекарственных препаратов у доношенных и недоношенных детей периода новорожденности. В результате этого врачам даны конкретные рекомендации для их использования. В протоколах оказания помощи этим детям могут присутствовать только препараты, безопасность использования которых определяется их клинко-фармакологическими характеристиками и особенностями течения периода новорожденности.

ВОЗ формулирует нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) как *любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций.*

Классификация НЭЛС, согласно ВОЗ:

Тип «А» - реакции, обусловленные фармакологической активностью лекарственного средства, зависящие от дозы, которые характеризуются низкой смертностью;

Тип «В» - не предсказуемые, редкие реакции, обусловленные гиперреактивностью организма, в том числе и генетически детерминированной. Они дозозависимы, имеют высокую заболеваемость и смертность;

Тип «С» - реакции, зависящие от длительности использования лекарственного препарата;

Тип «D» - редкие, отсроченные во времени реакции на применение в прошлом лекарственного средства.

Оценка частоты проявления НЭЛС следующая:

- очень часто=1/10;
- часто: более 1/100; менее 1/10;
- нечасто: более 1/1000, менее 1/100;
- редко: более 1/10000, менее 1/1000;
- очень редко: менее 1/10000, включая отдельные сообщения;

Увеличению числа НЭЛС способствует: незнание основных фармакологических характеристик применяемых препаратов, одновременное назначение нескольких из них, длительная фармакотерапия, использование нелегализованных лекарств.

Нежелательные явления при использовании лекарств у детей более редки, чем у взрослых. Среди наиболее частых проявлений побочных реакций у детей регистрируются: поражения желудочно-кишечного тракта – 30-70%, нервной системы – 20%, обменные нарушения – 17,5%.(11) По данным Бостонской программы изучения побочного действия лекарств, аллергические реакции у детей встречаются в 3 раза чаще (чрезвычайно редки они у детей неонатального периода), чем у взрослых, однако в целом (среди госпитализированных детей), их доля не велика – и не превышает 15%. Среди новорожденных, подвергающихся фармакотерапии выявляют основные три группы побочных реакций: гематотоксичность (гемолиз эритроцитов), нефротоксичность и нейротоксичность (развитие билирубиновой энцефалопатии). Известны и другие, более редкие нежелательные реакции, проявляющиеся у новорожденных. Побочные реакции служат причиной прекращения терапии у 50% пациентов и требуют лечения в 1\3 случаев.(2,11)

Еще в 1980 году И.В. Маркова и В.И. Калиничева выделяли группы препаратов, применение которых у новорожденных не более опасно, чем в других возрастных группах (пенициллины, макролиды, нистатин, кофеин, фенобарбитал и др.); лекарственные средства, используемые

Таблица 1. Препараты, вызывающие побочные действия у недоношенных детей (3,11)

Препарат	Патология
Хлорамфеникол	«Серый» синдром
Витамин «Е» в\в	Асцит,шок
Бикарбонат натрия	Геморрагии
Амфотерицин «В»	Анурии
Гепарин	Кровотечения
Аминогликозиды	Глухота, нефротоксичность
Витамин «К»	Желтуха
Фентанил	Судороги, ригидность грудной клетки
Дексаметазон	Желудочные кровотечения, гипертензия
Индометацин	Олигурия, гипонатриемия, закрытие Боталового протока

с осторожностью (атропин, аминазин, амидопирин, сердечные гликозиды, аминофиллин, гентамицин, линкомицин); средства, противопоказанные новорожденным (хлорамфеникол, тетрациклин, канамицин, мономицин, налидиксовая кислота, сульфаниламиды, салицилаты, морфин и морфиноподобные анальгетики)(8).

Наибольшее число побочных эффектов наблюдается при применении гидрокортизона (назначение гормональных препаратов в возрасте до 35 дней существенно повышает риск генерализованной кандидозной инфекции), теофиллина, сальбутамола. Фуросемид, часто используемый при олигурии, повышает риск персистирования открытого артериального протока, гиперкальциурии, вторичных нарушений функций паращитовидных желез у новорожденных (3,11,15).

Основные побочные реакции у новорожденных детей.

Нефротоксичность

Антибактериальные препараты являются основной причиной заболеваний почек, вызванных приемом лекарственных препаратов, во всех возрастных группах. Повреждения происходят при помощи двух механизмов токсического и иммунологического. У новорожденных проявляется прежде всего токсическое повреждение. В основном, нефротоксичность является обратимой, и ликвидируется при прекращении терапии. Тем не менее, может возникнуть острая почечная недостаточность. Особенно это опасно для новорожденных с очень низкой массой при рождении. Аминогликозиды в комбинации с ампициллином или амоксициллином и ванкомицин в комбинации с цефтазидимом широко применяются в отделениях лечения новорожденных. Однако общеизвестно, что аминогликозиды и ванкомицин являются наиболее, а пенициллины, цефалоспорины и монобактамы менее нефротоксичными антибактериальными препаратами. Исходя из этого цефалоспорины третьего поколения (такие как цефотаксим) или монобактамы (такие как азтреонам) могут использоваться вместо аминогликозидов для эмпирического лечения рано начавшихся инфекций у новорожденных когда терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов невозможен, а тейкопланин может являться альтернативой

применения ванкомицина при лечении поздно начавшихся инфекций.(7)

Очень важно выявление ранних проявлений острой почечной недостаточности с последующей быстрой отменой повреждающего агента. Увеличенная экскреция с мочой белков с низким молекулярным весом и ферментов может предшествовать увеличению уровней сывороточного креатинина. В особенности быстрое и заметное повышение (>99° перцентилей) N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в моче может означать необходимость переоценки или даже прекращения терапии. Лаборатории детских стационаров, оказывающих медицинскую помощь новорожденным, могут освоить данный метод диагностики и использовать его при назначении детям нефротоксичных препаратов. (7,10,15)

Гематотоксичность

Малая активность восстанавливающих ферментов в эритроцитах и наличие легко окисляемого фетального гемоглобина приводят к тому, что ряд лекарств вызывает образование метгемоглобина и их гемолиз у новорожденных. Так, например, по сравнению с детьми старшего возраста у детей первых 3 месяцев жизни вероятность развития гемолиза и метгемоглобинемии вследствие применения нитрофуранов, викасола и других препаратов значительно выше, что обусловлено высоким содержанием в их крови фетального гемоглобина.

Гемолиз эритроцитов наблюдается только во время приема препарата и обычно быстро прекращается после его отмены. Бензилпенициллин (и другие пенициллины) вызывает его при введении в высоких дозах (10 млн ед/сут и более). Препарат довольно прочно связывается с мембраной эритроцита. Комплемент обычно не фиксируется, и гемолиз редко бывает тяжелым. Антитела, как правило, относятся к классу IgG, поэтому возможны микросфероцитоз и усиленное разрушение эритроцитов в селезенке.

Большинство препаратов (хинин, хинидин, сульфаниламиды, производные сульфаниламочевины, фенацетин, стибофен, метамизол и др.) прикрепляются к мембране не столь прочно и при отмывании эритроцитов в процессе прямой и непрямой проб Кумбса удаляются вместе с антителами. Правда, большинство этих антител способны фиксировать комплемент (особенно IgM). Непрямая проба Кумбса положительна только в присутствии лекарственного средства. Гемолиз может быть довольно тяжелым, временами внутрисосудистым, но обычно быстро проходит после отмены препарата.

Наиболее часто проявляют гематотоксичность некоторые антибактериальные препараты (пенициллины 4,5,6 поколений, хлорамфениколы, оксозалидиноны, гликопептиды, нитрофураны, сульфаниламиды), неселективные нестероидные противовоспалительные средства, препараты для проведения химиотерапии при онкологической патологии, некоторые нейролептики.(3,6)

Нейротоксичность

Количество альбуминов в плазме новорожденных и грудных детей меньше, чем у взрослых, при этом многие лекарственные средства менее прочно связываются белками и легче вытесняются естественными метаболитами, например билирубином. Увеличивается свободная фракция билирубина в крови с соответствующим возрастанием его токсического действия. При гипербилирубинемии новорожденных назначение лекарственных средств, с высоким показателем сродства с белками плазмы крови (выше 90%), может стать причиной развития у ребенка ядерной желтухи. Применение для стимуляции выработки

сурфактанта у недоношенных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) амброксола (80%-показатель сродства) или бромгексина (99%), а также индометацина (99%) или ибупрофена (99%) для закрытия Боталова протока может стать причиной развития ядерной желтухи и задержки психического развития детей в последствие. (13)

Способы использования лекарственных препаратов у новорожденных.

Парентерально лекарственные вещества целесообразно вводить при невозможности энтерального применения обусловленного нарушением кишечного всасывания. **Внутривенное** введение предпочтительнее внутримышечного, однако, сопряжено с техническими трудностями и потенциально опасно в связи с возможностью инфицирования, повреждения эндотелия сосудов гипертоническим раствором, нарушения функции гематоэнцефалического барьера и т.д. **Внутримышечное** введение сопровождается более медленным поступлением вещества в кровь и более длительным его действием. Однако при нестабильной гемодинамике, нарушении микроциркуляции, особенно при токсикозах, дегидратации, расстройствах дыхания и сердечной деятельности, склереме, лекарство может задержаться на месте введения, создав в нем депо. Поэтому при коматозных состояниях, обезвоживании, сердечно-сосудистых нарушениях лекарства должны вводиться только внутривенно.

Липофильность лекарственного препарата способствует диффузии его в капилляры. Водорастворимость лекарственных веществ может снижаться при физиологической рН за счет преципитации в месте инъекции. Например, натриевая соль фенитоина всасывается в основном в кислой среде и становится нерастворимой в мышце, что объясняет низкую всасываемость фенитоина при внутримышечном введении. В то же время фенобарбитал и бензилпенициллин хорошо всасываются при внутримышечном введении. Оба препарата являются слабыми кислотами и не образуют преципитатов в месте инъекции.

На скорость и степень всасывания лекарственных веществ при внутримышечном введении оказывают также влияние кровотоки в месте инъекции (он снижается при сердечной недостаточности и респираторном «дистресс-синдроме»), мышечная масса и двигательная активность ребенка (всасывание замедляется у недоношенных новорожденных и детей, находящихся в неподвижном состоянии). Лучше и полнее всасываются лекарственные средства при введении их в бедро, чем в ягодичную мышцу.

Подкожное введение сопровождается в еще большей степени образованием депо, чем при внутримышечной инъекции.

При пероральном приеме лекарственные вещества обладают наибольшей пресистемной элиминацией. Антибиотики, как правило, имеют низкую биодоступность, медленно всасываются и часто вызывают желудочно-кишечные расстройства и дисбактериоз. На всасывание лекарственных веществ в ЖКТ оказывают влияние физико-химические свойства препаратов и особенности организма больного ребенка (рН желудочного сока, длительность пребывания пищи в желудке, содержание желчных кислот, бактериальная флора желудочно-кишечного тракта, сопутствующие заболевания). Растворимость и степень ионизации лекарственного вещества определяются рН желудка и двенадцатиперстной кишки. При снижении рН лучше всасываются слабые кислоты, так как в кислой среде они находятся в менее ионизированной, т.е. более жирорастворимой форме. Напротив, повышение рН (как,

например, при ахлоргидрии) облегчает всасывание слабых оснований и задерживает всасывание слабых кислот. В первые часы после рождения рН желудочного сока обычно колеблется от 6 до 8, т.е. близка к нейтральному, но через несколько часов падает до 1,5-3,0. Снижение рН желудочного сока очень вариабельно и зависит как от гестационного возраста, так и от массы тела ребенка при рождении. После 6 недель рН желудочного сока обычно не превышает 4,0. Гипохлоргидрия (рН больше 4,0) отмечается у 19% новорожденных недельного возраста, 16% — 2-недельного возраста и 8% — 3-недельного возраста. Низкая кислотность желудочного сока позволяет доктору использовать новорожденному ребенку не защищенные капсулой формы пробиотиков (препаратов Бактолакт, Диалак, содержащее капсул Линекса, Пробиофора, биодобавок-БиоГая, Примадофилус), препараты ферментов и кислотостойчивых антибиотиков.

При отсутствии сосательного рефлекса у недоношенного новорожденного или в случае его слабого проявления можно **использовать желудочный зонд** и медленно капельно вводить растворы лекарственных препаратов в желудок ребенку.

Лекарственные вещества всасываются в основном в тонкой кишке, поэтому скорость опорожнения желудка в определенной мере влияет на этот процесс. Скорость опорожнения желудка у новорожденных ниже, чем у взрослых, однако в течение первых 8 месяцев жизни она повышается. Моторика желудка снижена у недоношенных детей, при наличии респираторного «дистресс-синдрома» и врожденных заболеваниях сердца. Эвакуация пищи из желудка зависит и от ее состава. *Материнское молоко увеличивает скорость опорожнения желудка, в то время как при повышении калорийности пищи и содержания жирных кислот с длинными молекулярными цепями она снижается.* В целом у детей в первые 6 мес. жизни всасывание лекарственных веществ происходит медленнее, чем у взрослых.

Скорость синтеза и общий объем солей желчных кислот у новорожденных снижены, в результате уменьшаются скорость и степень всасывания жирорастворимых лекарственных веществ, витаминов D и E. Содержание бактериальной флоры в желудочно-кишечном тракте зависит от гестационного возраста ребенка, типа родов, характера питания. Изменение бактериальной флоры в течение неонатального периода имеет значение для гидролиза конъюгатов лекарственных веществ, которые выводятся с желчью.

Всасывание лекарственных веществ может существенно изменяться при наличии у детей различных сопутствующих заболеваний, которые влияют на: -секрецию соляной кислоты в желудке (проксимальная резекция кишечника), -опорожнение желудка (пилоростеноз, застойная сердечная недостаточность),

- моторику кишечника (заболевания щитовидной железы),
- секрецию солей желчных кислот (холестаза),
- площадь всасывающей поверхности (синдром укорочения кишечника).

Многие химические вещества легко проникают **через кожу** новорожденных и могут вызвать тяжелое отравление. В литературе имеются сообщения о токсическом действии некоторых лекарственных средств (гидрокортизон) и химических веществ (йодсодержащие препараты, пентахлорфенол в стиральном порошке, дезинфекционные растворы, содержащие анилин и др.), попавших на кожу новорожденного. Накожное всасывание обратно пропорционально

толщине зернистого слоя и прямо пропорционально гидрофильности кожи. Зернистый слой у новорожденных тоньше, чем у взрослых. Кожный покров доношенных детей к моменту рождения обладает барьерными функциями, однако отношение площади поверхности тела к массе тела у доношенных новорожденных больше, чем у взрослых. Теоретически, если на кожу новорожденного ребенка и взрослого человека нанести лекарственный препарат в одинаковой дозе, рассчитанной на поверхность тела, то доза на 1 кг массы тела у новорожденного окажется в 2-3 раза больше, чем у взрослого.

Лекарственные средства для наружного применения при попадании в них микроорганизмов опасны для детей, так как их кожа имеет большую всасывающую способность, чем у взрослых. У недоношенных детей выявлено отсутствие врожденных барьерных функций, снижающих кожное всасывание. Способность кожи новорожденных к всасыванию лекарственных веществ может быть использована для проведения системной терапии. Например, при нанесении на кожу геля с теофиллином недоношенным новорожденным (гестационный возраст от 26 до 30 недель) в возрасте от 1 до 20 дней жизни, концентрация теофиллина в сыворотке крови в пределах от 4 до 12 мг/л сохранялась свыше 72 ч. При увеличении постнатального возраста отмечается существенное снижение концентрации теофиллина в крови.

Барабанная перепонка в ушах имеет возможность значительно усваивать местные формы антисептиков, применяемые для лечения отитов. Спиртовой и водный растворы борной кислоты при использовании в качестве ушных капель проникает во все органы и ткани, могут в них накапливаться, выводятся медленно. Доказано, что 3% и 5% водные растворы борной кислоты у новорожденных ингибируют процессы фагоцитоза, вызывают системные токсические эффекты (описаны смертельные исходы при случайном приеме внутрь или нанесении на поврежденную кожу). При повторном их поступлении в организм ребенка у него могут развиваться нарушения функции почек, метаболический ацидоз, гипотония. До одного года жизни данный препарат детям противопоказан. (6,8)

Ректальное всасывание. Ректально лекарственные средства вводят, если ребенок не может принимать их через рот или когда внутривенное введение невыполнимо. Нижние и средние ректальные вены непосредственно впадают в нижнюю полую вену, поэтому кровь попадает в системный кровоток, минуя печень. Это особенно важно для некоторых препаратов, например, лидокаина и пропранолола, которые при пероральном применении подвергаются пресистемному метаболизму. На ректальное всасывание влияют те же факторы, которые обсуждались выше в отношении всасывания препаратов при приеме их внутрь. Ректальный способ введения веществ дает

более низкие цифры биоусвояемости, чем введение *per os*. Однако использование НПВС детям ректально противопоказано из-за более выраженных нежелательных побочных эффектов этих препаратов (кровотечения, анемия, острая почечная недостаточность).

Последнее время чаще стал применяться способ введения лекарств новорожденным путем **ингаляций или эндотрахеальных инстилляций**. Так, ингаляционное введение глюкокортикоидов (беклометазона) при бронхолегочной дисплазии дает хороший клинический эффект и не вызывает угнетения собственной продукции кортизола (8,14,15). Перспективным является способ введения жирорастворимых веществ в подслизистую нося.

При статистическом анализе перечней рекомендуемых и выписываемых лекарственных форм для лечения новорожденных и детей до 1 года в России были получены следующие выводы: 70 % составляют формы экстенпоральной рецептуры структура ее такова: порошки и присыпки — 40 %, мази и суппозитории — 10 %, инъекционные растворы и глазные капли — 5 %; жидкие лекарственные формы для внутреннего применения от 17 до 50 %, для наружного применения — 28 %.

Готовые лекарственные средства составляют около 30 %. В основном это мази, линименты, инъекционные растворы. Фасовка растворов для однократного применения по 10—20 мл, а максимальный объем составляет 200 мл. (3)

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у новорожденных.

Фармакокинетика — это наука о химических превращениях лекарства в организме.

Всасывание. Понятие биодоступность лекарственного средства используется для описания той фракции дозы препарата, которая попадает в системный кровоток (обозначается как «F»). Данный показатель зависит от растворимости препарата и его формы, кислотности желудочного сока и баланса флоры кишечника. Для биодоступности препаратов в энтеральных лекарственных формах существенное значение в период новорожденности имеют богатство кровеносной и лимфатической васкуляризации желудка и кишечника, низкая кислотность желудочного сока (в 3—4 раза ниже, чем у взрослых). При этом отмечается высокая проницаемость пор кишечной стенки для крупных молекул. В целом эти особенности *облегчают пассивный транспорт лекарственных средств, биодоступность лекарств, требующих активного транспорта снижена.*

Этот факт, несомненно, отражается на процессе всасывания лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта. Например, лекарство от запора всасывается мгновенно, вызывая понос буквально через час. Диуретик фуросемид начинает действовать через 10-20 минут у новорожденного (у взрослых через 5 минут), максимальный эффект через 1-2 часа (у взрослых через 30 минут). Длительность его действия 3-6 часов (у взрослых 2 часа). Назначается новорожденным по 2-3 мг\кг через 24-72 (недоношенным) часа из-за возможности кумуляции. Мобилизует воду из клетчатки хуже, чем из интерстиция. При повторном введении препарата возможны обезвоживание, гипотония, холестаза. Сорбит как диуретическое средство (20% раствор 0,5-1 мг\кг) для детей первых часов жизни более предпочтительнее, чем манит. Дихлортиазид (гипотиазид) - начинает действовать у детей первого месяца жизни через 3-4 часа, максимальный эффект через 5 часов. Можно назначать его через рот 2,5-5 мг\кг 2 раза в сутки. В качестве диуретического средства при врожденной гидроцефалии рекомендовано использовать новорожденным детям диакarb 80 мг\кг деленные на три приема или 25% раствор сульфата магния по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Метаболизм «первичного прохождения» - это метаболизм лекарства на его пути из просвета кишечника в системный кровоток.

Большинство лекарств, назначаемых внутрь, всасываются эпителием ЖКТ и попадают в вены портальной системы печени. Следовательно, даже если лекарства хорошо всасываются, прежде чем достичь системного кровотока, они должны пройти через печень. Значительный метаболизм лекарственного препарата в печени приводит к ослаблению его фармакологического действия.

Обзоры и лекции

Некоторые лекарственные средства со значительным метаболизмом «первичного прохождения»(3):

Анальгетики: Ацетилсалициловая кислота, Морфин, Парацетамол;

Сердечно-сосудистые препараты: Нитроглицерин, Изопреналин, Изосорбида динитрат, Лабеталол, Лидокаин, Метопролол, Нифедипин, Празозин, Пропранолол, Верапамил;

Действующие на ЦНС: Хлорметиазол, Хлорпромазин, Имипрамин, Леводоба, Нортриптилин;

Действующие на дыхательную систему: Сальбутамол, Тербуталин;

Оральные контрацептивы.

Печень в силу своей структурно-функциональной незрелости у новорожденных детей практически не извлекает из кровотока и не задерживает в своих клетках лекарственные вещества. Метаболическая инактивация лекарственных средств у детей ограничена в связи с *меньшей массой паренхимы печени, низкой активностью окислительных ферментов и системы детоксикации* путем образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, завершающей свое становление только к 12 годам жизни. Известно, например, что у новорожденных и грудных детей значительно замедлен метаболизм амидопирина, бугадиона, диазепамы, хромфеникола, морфина и ряда других препаратов.

У детей скорость метаболизма лекарственных средств, завершающегося образованием конъюгатов с серной кислотой, существенно не отличается от таковой у взрослых, а для лекарственных средств, инактивируемых в результате образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, метаболизм тем медленнее, чем меньше возраст ребенка.

Распределение. После попадания лекарственного средства в системный кровоток оно начинает распределяться в тканях. Распределение лекарственных средств в организме ребенка происходит по тем же закономерностям, что у взрослого, но проникновение большинства их в различные органы, включая головной мозг, у новорожденных и грудных детей выше, чем у детей старшего возраста, из-за *незавершенного развития гистогематических барьеров*. Этим обусловлено, в частности, *повышенное поступление в мозг* различных жирорастворимых лекарственных средств, в т.ч. ряда снотворных, угнетающее действие которых на мозг новорожденных более выражено, чем у взрослых. В то же время многие из этих лекарственных средств в *меньшей степени сорбируются тканью мозга*, т.к. у новорожденных она содержит меньше липидов.

Определенная часть лекарства связывается с белками крови в основном, с альбуминами (лекарства с кислым pH) и с альфа1-глобулином (лекарства со щелочным pH). Распределению подвергается только несвязанная (свободная) фракция лекарственного средства, потому что комплекс с белком слишком велик для прохождения через мембраны. Именно несвязанная часть отвечает за клинические эффекты — как за основные, так и за нежелательные (побочные). Назначение лекарственных средств, с высоким показателем сродства с белками плазмы крови (выше 90%), является фактором значительного риска развития у новорожденного билирубиновой энцефалопатии.

В связи с высоким содержанием экстрацеллюлярной жидкости в организме новорожденных *объем распределения высокополярных, ионизированных водорастворимых лекарственных веществ у них больше, а концентрация этих веществ меньше, чем у детей старшего возраста*. Относительно меньшая жировая и мышечная масса у новорожденного способствует тому, что *объем распределения неполяр-*

ных, неионизированных липидорастворимых лекарственных веществ у них меньше, а концентрация этих веществ в плазме крови больше, чем у старших детей и взрослых.

Необходимо обратить внимание на то, что содержание воды в организме взрослого человека составляет около 58,5 %; суточный обмен внеклеточной жидкости составляет 14 %, а у младенца 74,7 % и 5,6 % соответственно. Это говорит о *более высокой скорости метаболизма лекарственных веществ в организме новорожденного*. Особенности кинетики водорастворимых лекарственных средств определяются большим объемом внеклеточной воды в организме новорожденных и грудных детей, а также высоким темпом обмена внеклеточной воды (почти в 4 раза более высоким, чем у взрослых), что приводит к *более быстрому выведению этих препаратов.*(5,15)

Клиренс. Клиренс — это сумма всех процессов выведения лекарства из организма, основным из которых являются метаболизм в печени и почечная экскреция. **Клиренс можно определить как условный объем жидкости, из которого лекарство полностью удаляется за определенный промежуток времени.**

Почечная экскреция

У здорового новорожденного выведение препаратов почками снижено, особенно в период физиологической олигурии, что увеличивает период полувыведения препаратов, экскретирующихся преимущественно почками. По показателям клиренса эндогенного креатинина детей первых дней жизни можно приравнять к пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, что требует соответствующего изменения режима дозирования некоторых лекарственных препаратов. Некоторые препараты тем медленнее выводятся из крови, чем младше ребенок. Так, период полувыведения из крови диазепамы у недоношенных новорожденных в 2 раза длиннее, чем у доношенных, и в 4 раза длиннее, чем у детей 4—8 лет. Выведение лекарств почками у новорожденных и детей первого года жизни в целом замедлено:

- из-за более низкой, чем у взрослых, клубочковой фильтрации (по выделению креатинина — примерно в 2 раза);
- меньшей проницаемости базальной мембраны почечных клубочков;
- вследствие незавершенного развития ферментных систем, обеспечивающих экскрецию в канальцах почек лекарств и их метаболитов.

Некоторые препараты, например бензилпенициллин, у детей уже в возрасте 2—3 месяцев выводятся с такой же скоростью, как и у взрослых. Поскольку большинство препаратов обладают высокой осмолярностью (дигоксин 3647 мосм/л, 7,45% р-р хлорида калия - 1840 мосм/л), превышающей осмолярность плазмы, вводить их надо в разведении(2,5,8). Следует учесть также влияние некоторых препаратов на функцию почек. Например, талазолин и бета-адреноблокаторы, применяемые для лечения персистирующей легочной гипертензии, а также индометацин приводят к почечной вазоконстрикции и гипоперфузии почек, что нежелательно для детей, имеющих предрасполагающие факторы к снижению почечной фильтрации.

Обманчивое впечатление в плане благополучной адаптации почек может сложиться и у глубоко недоношенных детей. Эти дети имеют относительно большую по сравнению с доношенными поверхность тела и теряют в ходе физиологической убыли массы тела с испарением с одной стороны, и за счет выведения менее концентрированной мочи с другой стороны, до 20% массы. Возрастные осмотической концентрации экстрацеллюлярной жидкости, повышение

Таблица 2. Показатели сродства к белкам плазмы крови некоторых лекарственных препаратов(6).

Название препарата	Показатель сродства к белкам крови
Препараты, действующие на ЦНС:	
Дроперидол	93%
Диазепам	98%
Клозепам	85%
Лоразепам	85%
Хлордиазепоксид	96%
Оксазепам	97%
Мидазолам	97%
Медазепам	99,8%
Фенитоин	70-90%
Вальпроат натрия	90%
НПВС(нестероидные противовоспалительные средства)	
Диклофенак	99%
Индометацин	99%
Кеторолак	99%
Ибупрофен	99%
Пироксикам	99%
Противоаллергические препараты:	
Клемастин	95%
Дифенгидрамин	98%
Цетиризин	93%
Лоратадин	97%
Препараты, действующие на органы дыхания:	
Бромгексин	99%
Амброксол	80%
Кардиологические препараты:	
Пропранолол	93%
Верапамил	90%
Нифедипин	98%
Амлодипин	93%
Спинонолактон	90% и более
Фурасемид	97%
Гидралазин	87%
Папаверин	90%
Дротаверин	98%
Силдинофил	96%
Пропафенон	97%
Амиодарон	96%
Препараты, применяемые при патологии ЖКТ:	
Домперидон	93%
Омепразол	95%
Лоперамид	97%
Препараты, действующие на гемостаз:	
Варфарин	99%
Антибактериальные препараты:	
Оксациллин	94%
Цефоперазон	93%
Цефтриаксон	96%
Доксициклин	93%
Амфотерицин В	90%
Рифамицин	89%
Пириметамин	87%

концентрации натрия в плазме при сниженной способности почек реабсорбировать воду приводят в выделению высоко концентрированной мочи. Создается видимость достаточной концентрационной функции почек. В организме при этом жидкость из интерстициального пространства поступает в плазму и возможны также потери жидкости из клеток и внутриклеточная дегидратация. Таким детям противопоказано введение растворов натрия и калия, при этом попытки восполнить потери воды за счет больших объемов (более 180 мл/кг/сут) бессолевых растворов могут привести к серьезным осложнениям- персистенцию фе- тальной циркуляции, отеку легких и др.(5,14)

Метаболизм в печени

Лекарства попадают в печень, откуда в неизменном виде или обезвреженные выделяются в желчь, затем выводятся через прямую кишку с каловыми массами или попадают в почки и выделяются с мочой. Продукты метаболизма некоторых лекарственных средств могут быть токсичнее исходных веществ. Следует также иметь в виду и тот факт, что детоксицирующая функция печени не безгранична. Некоторые лекарства оказывают прямое токсическое дозозависимое действие на печень (гепатотоксичность), вызывающее некроз печеночных клеток. Классический пример реакции такого типа— при передозировке анальгетика парацетамола. В средние терапевтические дозы парацетамол быстро включается в метаболизм с образованием в печени глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Однако при повышении доз пропорция экскретируемых конъюгатов смещается в сторону глюкуронида и токсичных продуктов метаболизма парацетамола, поскольку метаболический путь в направлении сульфатных конъюгатов оказывается насыщенным. Признаками передозировки препарата являются тошнота и рвота в первые несколько часов после его приема, при последующем развитии патологического процесса симптомы некроза клеток печени проявляются в пределах 48-72 ч. Кроме парацетамола, гепатотоксичностью могут обладать азатиоприн, алкоголь (этанол), кислота ацетилсалициловая (аспирин), меркаптопурин, метотрексат, тетрациклины, хлорамбутил, циклофосфан. Острый гепатит может быть результатом либо вирусной инфекции, либо приема (вне зависимости от доз) таких лекарств, как аллопуринол, изониазид, метилдофа, пиразинамид, рифампицин, сульфаниламиды и некоторые другие. Эти же препараты при длительном приеме могут индуцировать хронический активный гепатит. Коронарорасширяющее и антиаритмическое средство амиодарон (кордарон) может проникать в лизосомы печеночных клеток, где он образует комплексы с фосфолипидами, становясь, таким образом, причиной необычной формы заболевания печени — печеночного фосфолипидоза.

Особенности фармакодинамики лекарственных препаратов у новорожденных.

Фармакодинамика — это наука о механизме действия лекарства на организм.

Сила действия лекарств определяется следующими факторами:

- дозированной лекарственной формой препарата, обеспечивающей соответствующую фармацевтическую доступность лекарственного вещества;
- количеством лекарства в организме в связи с его биодоступностью;

Таблица 3. Средние терапевтические концентрации некоторых лекарственных веществ в плазме крови(3):

Группа препаратов	Концентрация в плазме крови мг\мл
Антиаритмические:	
Лидокаин	2-5
Прокаинамид	4-8
Фенитоин	10-20
Хинидин	2-6
Антидепрессанты:	
Амитриптилин	0,05-0,14
Лития карбонат	0,05-0,08
Бета-адреноблокаторы:	
Пропранолол	0,05-0,1
Противовоспалительные:	
Бутадион	80
Салицилаты	150-300
Транквилизаторы:	
Диазепам	0,4-0,8
Мепробамат	10-20
Оксазепам	0,3

- физической и функциональной целостностью рецепторного звена в структурной мишени (ткани, органе);
- скоростью метаболизма лекарства.

Отдельные препараты выпускают в различных дозировках и если, например, доза точно не установлена, то лучше использовать таблетки с «рисками» как простой и доступный метод дозирования для детей. Исходя из данных о фармакокинетике конкретных лекарственных средств, устанавливают их средние (разовые) и высшие (суточные) дозы. В единичной лекарственной форме обычно содержится 1/2 или 1/3 часть максимальной лечебной дозы.

От фармакодинамики лекарства зависят также временные интервалы между его приемами и общая продолжительность приема (конечно, с учетом всех данных, которые характеризуют особенности больного), показания и противопоказания, вызываемые лекарством, его побочные эффекты. Терапевтические концентрации лекарственных веществ в плазме будут не одинаковыми у детей разного возраста и массы тела.

Если лекарственное вещество не относится к разряду ядовитых и сильнодействующих, то рекомендуемые дозы колеблются в пределах средних терапевтических концентраций. Их определяют исходя из клинического опыта применения в разных возрастных группах детей. На основании такого опыта устанавливают общие закономерности дозирования в единицах массы (граммах, миллиграммах), объема (каплях, миллилитрах), активности на 1 кг массы тела или квадратный метр поверхности тела либо на 1 месяц или 1 год жизни ребенка для отдельных лекарственных средств (пропранолол, зуфиллин и др.), а в более сложном выражении — в миллиграммах на 1 кг массы тела для отдельных возрастных периодов (с учетом возрастных изменений систем метаболизма препаратов и реактивности организма ребенка).

Лекарственное средство взаимодействует с рецепторными структурами-мишенями, индуцируя фармакологиче-

ский ответ соответствующей силы.

Применительно к химиотерапевтическим средствам их лечебный эффект зависит от взаимодействия с клетками-мишенями или клеточными органеллами (возбудители инфекционных заболеваний или опухолевые и другие клетки). Химиотерапевтические вещества и продукты их метаболизма воздействуют также и на макроорганизм. Например, пеницилленовая кислота — производное пенициллина — может быть детерминантной группой сильного аллергена; аминогликозидные антибиотики взаимодействуют с определенными клетками нервной системы, что может сказываться на понижении зрения и слуха.(8,14,20)

Рецепторными молекулами-мишенями часто являются ферменты. Физическое или функциональное подавление рецепторов-мишеней для лекарственных веществ заметно сказывается на их фармакодинамике. Отчетливо прослеживается зависимость фармакодинамики от скорости метаболизма препарата -при равных вводимых дозах сила действия препаратов продолжительного действия оказывается выше.

Вероятность токсического действия препаратов в эквивалентных (на единицу массы тела) дозах у новорожденных и грудных детей для некоторых лекарственных средств ниже (адреналин, стрихнин), для других — выше (морфин, левомицетин, тетрациклин и др.).

Оптимальные режимы введения препаратов, особенно гормональных, выбирают с учетом циркадных ритмов выработки собственных гормонов у новорожденного. Ранее считалось, что у новорожденных циркадные ритмы еще не сформированы, но последние исследования доказывают, что формирование циркадных ритмов выработки кортизола может происходить уже со 2 недели жизни и у большего числа детей такие ритмы сформированы к 8 неделям жизни.

Еще более выраженные отклонения в фармакодинамике лекарственных препаратов возникают при заболеваниях. Высокая частота и разнонаправленность нарушений водно-электролитного обмена и функций почек у новорожденных отражается в изменении объема распределения и скорости элиминации лекарственных веществ, что требует учета индивидуальных особенностей каждого ребенка и коррекции доз и режимов введения лекарств. С этой целью у тяжелобольных детей помимо традиционного контроля КОС, АД, диуреза необходимо контролировать центральное венозное давление, интенсивность кровотока в почечных артериях, мозговой кровоток, определить наличие и гемодинамическую значимость сброса по открытому артериальному протоку. Назначая инфузионную терапию нежелательно существенно уменьшать или превышать суточную потребность в жидкости, следует избегать резких колебаний ОЦК и осмолярности плазмы. У большинства детей в критическом состоянии необходимо корректировать дозы и режимы введения препаратов с учетом увеличенного или уменьшенного объема распределения и снижения почечной элиминации.(5,14,15)

Выбор критериев эффекта и средств контроля лекарственного действия у детей во всех возрастных группах ограничен в основном объективными признаками динамики патологического процесса, синдрома или симптома, жалобы у детей первого года жизни вообще отсутствуют. Ограничено также применение объективных инструментальных средств контроля, требующих активного участия больного в исследовании (определенная поза, произвольная задержка или усиление дыхания и др.). Все это создает трудности для обеспечения контролируемой фармакотерапии, осо-

бенно у детей раннего возраста. Соответственно повышается значение непрерывного клинического наблюдения за малейшими отклонениями в состоянии различных функций и поведении ребенка на фоне применения лекарственного средства, особенно в ожидаемые сроки его фармакологического действия. Отмена лекарственных средств у детей производится по тем же обоснованиям, что и у взрослых.

Современные биотехнологии генной инженерии в неонатологии шире других позволяют использовать иммуноглобулин для внутривенного введения, искусственный сурфактант. У недоношенных детей имеет место депрессия синтеза эритропоэтина, есть дефицит витамина Е, фолатов. Сейчас в лечении анемии недоношенных стали использовать генно-инженерный эритропоэтин, однако курс лечения очень дорог (до 900 долларов). Начинает использоваться и терапия колониестимулирующими факторами при тяжелых инфекциях(9).

Выводы

1. Новорожденным могут быть использованы для проведения фармакотерапии различные пути назначения лекарственных препаратов.

2. При коматозных состояниях, обезвоживании, сердечно-сосудистых нарушениях лекарства новорожденным должны вводиться только внутривенно.

3. Внутримышечное использование лекарственных препаратов при сердечной недостаточности и респираторном «дистресс-синдроме», у недоношенных детей и детей, находящихся в неподвижном состоянии не рекомендовано из-за замедления развития их эффектов. Чаще у новорожденных для внутримышечного введения должна быть использована бедренная мышца, а не ягодичная.

4. Снижение pH желудочного содержимого ведет к улучшению всасывания слабых кислот, а повышение pH облегчает всасывание слабых оснований. Низкая кислотность желудочного сока позволяет использовать перорально новорожденным кислоторазрушаемые антибиотики и пробиотики.

5. Материнское молоко увеличивает скорость опорожнения желудка, в то время как при повышении калорийности пищи и содержания жирных кислот с длинными молекулярными цепями она снижается.

6. У новорожденных детей облегчен пассивный транспорт лекарственных препаратов в ЖКТ, активный транспорт снижен.

7. Требуется коррекция доз препаратов со значительным метаболизмом «первичного прохождения», лучшим способом их использования может для их явиться ректальный.

8. Активность ферментов и масса паренхимы печени снижены.

9. У детей скорость метаболизма лекарственных средств, завершающегося образованием конъюгатов с серной кислотой, существенно не отличается от таковой у взрослых, а для лекарственных средств, инактивируемых в результате образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, метаболизм тем медленнее, чем меньше возраст ребенка.

10. Гистогематические барьеры более проницаемы, особенно для липофильных препаратов, но ткани мозга содержат меньше липидов, адсорбция этих лекарственных средств будет затруднена.

11. У новорожденных много экстрацеллюлярной жидкости отсюда объем распределения высокополярных, ионизированных водорастворимых лекарственных веществ у них больше, а концентрация этих веществ меньше (более высокая скорость метаболизма лекарственных веществ в организме новорожденного и более быстрое выведение этих препаратов).

12. От скорости метаболизма препарата зависит выбор дозы и кратности его назначения - при равных вводимых дозах сила действия препаратов продолжительного действия оказывается выше.

13. Назначая инфузионную терапию нежелательно существенно не уменьшать или превышать суточную потребность в жидкости, следует избегать резких колебаний ОЦК и осмолярности плазмы.

14. Выбор критериев эффекта и средств контроля лекарственного действия у новорожденных ограничен в основном объективными признаками динамики патологического процесса, синдрома или симптома.

15. Отмена лекарственных средств у новорожденных детей производится по тем же обоснованиям, что и у взрослых.

Литература

1. Антонов, А.Г, Буркова С.А., Байбарина Е.А. «Пери- и интра-вентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования». // Педиатрия, 1996, №5.- С.39-42.

2. Володин, Н.Н «Неонатология», нац. Руководство, М., ГЭОТАР-Медиа, 2007г, 848 с.

3. Государственный реестр лекарственных средств, том 1,2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006г), Москва 2006г Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития., Россия, 2006 г.

4. Кевра, М.К, Гавриленко Л.Н., Королевич М.П., Максименя Г.Г., Таганович Н.Д. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств, БГМУ, 2009.-36 с.

5. Курек, В.В., Кулагин А.Е. «Основы клинической фармакологии»: Учеб. пособие. - Минск, 2002. - 41 с.

6. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача, Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, М., 2003 г., 794 с.

7. Лукьянова, Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных, «Качественная клиническая практика», 2002 г, № 2.

8. Маркова, И.В, Шабалов Н.П. «Клиническая фармакология новорожденных», Санкт-Петербург, Сотис, 1993г.- 374 с.

9. Самсыгина, Г.А. «Невозможно представить себе более высокий уровень адаптации, чем у новорожденного», Фарматека 2005 г, №9.

10. Стандарты антибактериальной терапии / ВОЗ ; пер. с англ. В.Ю. Мартова. - М : Мед. лит., 2005. - 288 с.

11. Таточенко, В.К. «Побочные действия лекарств в педиатрической практике», Международный медицинский форум 2007г №5.1 март стр.64-66.

12. Ткаченко, А.К. «Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных»: Учеб.-метод. пособие – Минск: БГМУ, 2003. - 36 с.

13. Турина, О.И. «Клинико-иммунологическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы», Дисс. к.м.н., М., 1996г.-28с.

14. Ферсвольд, Х. «Основные положения неонатологии» / Х. Ферсвольд. – Берлин, 1997. – 182 с.

15. Чубарова, А.И., Гераскина В.П., Таболин В.А. «Современные принципы фармакотерапии в неонатологии» сайт Большая медицинская библиотека , адрес сайта- (med-lib.ru/spravoch/farmer_ped/5/php).

16. Шабалов, Н.П. «Неонатология» : в 2 т. / Н.П. Шабалов. - 3-е изд., доп. и испр. - М. : Медпресс-информ, 2004. - Т.1. - 608 с., Т.2. - 640 с.

17. Шишко, Г.А., Мамонтова М.В., ГоретаяС.П., Устинович А.А. «Инструкция по интенсивной терапии гипоксических состояний у новорожденных».- МЗРБ, Минск, 2002г.- 58 с.

18. Щельцина, Н.Ю. Нарушение системы биотрансформации у доношенных новорожденных и их значения для патологии детей первого года жизни, Дисс. к.м.н., Н. Новгород, 1995г.-38с.

19. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn / Ed. by G.B. Avery, M.A. Fletcher, M.G. MacDonald - Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.- 1252 p.

20. Schimmel, M.S., Berger I., Bromiker R. Respiratory therapy in the newborn // Textbook of perinatal medicine: a comprehensive guide to modern clinical perinatology / Ed. by A. Kurjak.- London etc.: The Parthenon Publishing Group.- 1998.- P. 53-63.

Поступила 21.10.2013 г.