

УДК615.5:616-053.2-08

*Е.Ю. Лозинский, Е.В. Елисеева, И.И. Шмыкова,
Ю.Д. Галанова*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, педиатрия.

Основная задача педиатрической фармакологии — выявление связей между возрастной физиологией ребенка и фармакокинетикой, фармакодинамикой, фармакогенетикой лекарственных средств [7, 8].

В жизни ребенка выделяют несколько периодов, во время которых фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств существенно отличаются: антенатальный, интранатальный (период родов), неонатальный — период новорожденности (до 28 дней), грудной возраст (до 1 года) и период раннего детства (от 1 года до 3 лет).

Необходимость анализа неблагоприятного влияния фармакологических средств в антенатальный период стала очевидной после печально известной талидомидовой катастрофы, разразившейся в 1961 г. Тогда впервые появился термин «лекарственная эмбриопатия» [6]. Препараты, поступившие в организм до зачатия, могут нарушать эмбриогенез. В этот период опасность представляют лекарства, способные к кумуляции, т.к. они присутствуют в организме матери в период органогенеза. Эмбриотоксическое действие лекарственных средств заключается в отрицательном влиянии на зиготу и бластоцисту, находящуюся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Эмбрион на этом этапе питается секретом эндометрия, и изменения состава этого секрета могут нарушать развитие бластоцисты, приводя в большинстве случаев к ее гибели, обычно не замечаемой женщиной.

Попадание лекарств в маточный секрет происходит преимущественно путем простой диффузии. В свою очередь, из маточного секрета в бластоцисту лекарства (сульфаниламиды, салицилаты, кофеин, никотин, изониазид, фенobarбитал) проникают тоже путем простой диффузии. После имплантации яйцеклетки начинается период органогенеза, завершающийся к третьему-четвертому месяцу беременности. В этот период наиболее чувствительной фазой для воздействия ксенобиотиков являются первые 3–8 недель (период закладки основных органов — тератогенный период).

Тератогенное действие вызывает формирование пороков тех органов, в которых идет процесс

дифференциации. Пороки развития возникают как при прямом действии лекарственных средств на эмбриональные ткани, так и вследствие нарушения фетоплацентарного кровотока, витаминного, гормонального и водно-солевого обмена. В фетальном периоде развития (фетотоксическое действие) на 18–22-й неделе происходят наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, гемопоэза, продукции гормонов.

Назначение агрессивных препаратов вызывает развитие различных заболеваний и нарушений функций органов [1]. Проникновение лекарственных средств через плаценту зависит от концентрации препарата в крови матери, интенсивности фетоплацентарного кровотока, состояния плаценты, физико-химических свойств вещества.

Беременность изменяет метаболизм лекарств: прогестерон и прегнандиол в последнем триместре блокируют глюкуронилтрансферазу, ослабляя процесс конъюгации, снижают уровень окислительных реакций, в то время как уровень сульфатации повышается.

Изменения метаболизма лекарственных средств у беременных связаны и с гемодинамикой в печени. В последнем триместре объем циркулирующей крови и сердечный выброс увеличиваются, в то время как печеночный кровоток почти не меняется. При гестозе в результате задержки жидкости во внеклеточном пространстве меняется распределение химических веществ. Снижение клубочковой фильтрации, нарушение метаболизма в печени изменяет фармакокинетiku, удлиняя период полувыведения лекарственных средств.

Основное значение, особенно на ранних стадиях беременности, имеет регуляция кровотока с материнской стороны. Эстрогены увеличивают маточный кровоток, сужение сосудов в фетоплацентарной системе происходит под влиянием катехоламинов за счет активации (X₁-адренорецепторов. В то же время (3-адреномиметики (партусистен, ритодрин, салбутамол) часто применяются для прекращения угрозы прерывания беременности.

Вещества липидорастворимые, малоионизированные, малополярные, с низкой молекулярной массой легко проходят через фетоплацентарный барьер путем простой диффузии, так же как вода, электролиты и дыхательные газы [6].

Особенности кровообращения у плода увеличивают опасность его повреждения. Большая часть крови из пупочной вены (60–80%) попадает в печень через воротную вену, но 20–40% крови проходит через шунт в нижнюю полую вену и достигает мозга и сердца, минуя печень. При хронической гипоксии плода объем шунтового кровотока возрастает.

В развитии тератогенного эффекта имеет значение активность собственных окислительных систем плода, которая уже с 6–8-й недели беременности

становится отчетливой, хотя и значительно более медленной, чем у взрослого. При этом окислительная способность ферментов в отношении лекарственных средств оказывается ниже уровня окисления эндогенных веществ (в том числе гормонов, жирных кислот и др.).

Реакции окисления превращают жирорастворимые вещества, легко проникающие через плаценту, в водорастворимые соединения, с трудом проходящие через плацентарный барьер и, следовательно, накапливающиеся в тканях эмбриона (талидомид, диазепам). Под влиянием окислительных монооксидазных систем барбитураты, дифенин, бензодиазепины образуют токсические метаболиты, нарушающие нуклеиновый обмен в организме плода. Особую опасность представляют дифенин, фенobarбитал, рифампицин, стимулирующие окислительные системы и увеличивающие образование водорастворимых соединений.

Период родов чаще всего сопровождается дополнительной фармакотерапией матери и ребенка. Отделение новорожденного от плаценты резко увеличивает нагрузку на детоксикационную функцию печени. В течение периода новорожденности происходит адаптация ребенка к условиям внеутробной жизни, биологическую сущность которой составляет перестройка работы функциональных систем организма с формированием новых свойств. У новорожденных также могут возникнуть критические состояния, требующие неотложной лекарственной терапии.

Помимо анатомо-физиологических особенностей на фармакокинетические показатели лекарственных средств влияет скорость их поступления в организм, которая напрямую зависит от пути введения препарата. Выбор пути введения зависит от показаний к применению лекарства. Для получения резорбтивного эффекта новорожденным лекарственные препараты предпочтительно вводить внутривенно, реже используются другие парентеральные пути. Для получения преимущественно местного эффекта лекарства наносят на кожу или слизистые оболочки, но могут использоваться и инъекционные пути.

При реанимации только что родившегося ребенка наиболее удобно введение веществ непосредственно в вену пуповины. Этот способ позволяет быстро доставить препарат непосредственно в кровь (50% его попадает в общий кровоток, минуя печень). Аранциев проток функционирует недолго, через 10–15 минут развивается его спазм, запустевание и, даже если этот процесс затягивается, большая часть лекарственных средств подвергается пресистемной элиминации в печени новорожденного. Особое значение это имеет для веществ, интенсивно захватываемых печенью при первом прохождении через нее (анаприлин, лидокаин и др.).

Введение в другие вены приводит к поступлению веществ в системный кровоток, минуя печень, чем исключается ее барьерная роль при первом прохождении. К тому же введение лекарственных средств в вену пуповины может обусловить целый ряд осложнений (инфицирование, некроз печени, тромбоз портальной вены, вазоренальная гипертензия). Выбирая другие сосуды для вливаний, следует учесть, что через головные вены вещество быстрее попадет в легкие. При наличии овального отверстия и открытого артериального протока инъекции наиболее опасны, так как могут вызывать нарушение мозгового кровотока у недоношенных. При введении в яремную, бедренную или подкожные вены вещество попадает в правую половину сердца и в большой круг кровообращения.

Применение силиконовых катетеров обеспечивает длительное вливание лекарственных средств. При этом риск инфицирования и образования тромбов очень мал, даже у глубоко недоношенных детей. Внутривенные вливания, в том числе одномоментные, должны производиться медленно (1–2 мл/мин.), чтобы не создавать в небольшом объеме крови токсических концентраций лекарственных средств и для профилактики гиперволемии.

При длительных капельных вливаниях необходимо учитывать, что стенки сосудов и трубок, по которым раствор поступает в вену ребенка, способны сорбировать содержащиеся в растворе препараты. Чем больше расстояние от вены до емкости с лекарственным средством, тем больше вещества может быть сорбировано. При слишком медленном вливании количество препарата, поступившего в организм новорожденного, может оказаться значительно меньше, чем рассчитывал врач.

Вливаемый раствор не должен быть гипертоническим, т.к. высокое осмотическое давление может повредить эндотелий сосудов, приводя к образованию тромбов, и нарушить функцию гистогематических барьеров. В связи с этим следует реже использовать 10% и более концентрированные растворы глюкозы для разведения веществ, вводимых внутривенно. Не следует применять в качестве растворителей и многокомпонентные растворы, предпочтительнее изотонический хлористый натрий, так как почки новорожденного не способны быстро удалять ионы, что может привести к их задержке и дистонии.

Внутримышечное введение избирают только при невозможности внутривенных инъекций и приема внутрь, так как из-за нестабильности гемодинамики новорожденных, при токсикозе, обезвоживании, нарушениях дыхания и сердечной деятельности, лекарства способны задерживаться в месте инъекции, создавая депо. Повторные инъекции в такой ситуации не ускоряют всасывания, но приводят к токсической концентрации. При

внутримышечном введении недопустимо создание в шприце высокого давления, иначе жидкость может попасть в сосуды и привести к тяжелым нарушениям свертывания крови. Описаны явления тромбообразования в сосудах нижних конечностей с последующим развитием гангрены. Лучше и полнее всасываются лекарственные средства при введении их в бедро, чем в ягодицу. Подкожное введение еще более нежелательно, так как сопровождается еще в большей степени риском образования депо. В коже существует большее число чувствительных рецепторов; локальное обезвоживание или изменение рН в месте инъекции вызывает сильную боль, которая отрицательно сказывается на состоянии ребенка.

Лекарство, поступающее внутрь, встречает наибольшее количество различных препятствий при первом прохождении через кровь и подвергается наибольшей пресистемной элиминации по сравнению с другими способами введения [9]. Всасывание веществ из желудочно-кишечного тракта новорожденных происходит значительно медленнее, чем в старшем возрасте. К тому же интенсивность этого процесса очень вариабельна у разных детей. Это связано с медленным опорожнением желудка, медленной и неравномерной перистальтикой кишечника, незрелостью механизмов активного транспорта через стенку кишечника и легкой повреждаемостью этих механизмов при нарушении гемодинамики и гемостаза. В результате в плазме крови новорожденных возникают меньшие концентрации лекарственных средств на единицу массы тела. Это одна из причин медленно развивающегося лечебного эффекта.

При введении лекарств внутрь новорожденным следует учесть, что гиперосмолярные растворы любых веществ (сахароза, натрия гидрокарбонат, глюконат кальция, аскорбиновая кислота, цефалексин, бактрим, эритромицин и др.) способны провоцировать развитие некротизирующего энтероколита. Ректальный способ введения удобен, но, к сожалению, не надежен и не обеспечивает одинаковых концентраций в плазме крови у отдельных детей. Концентрация зависит от формы, качества и основы лекарственного средства. Длительное пребывание в просвете кишечника вызывает раздражение и воспаление слизистой оболочки.

Ингаляционный способ может использоваться для получения как резорбтивных, так и локальных эффектов. Однако здесь легко возникают альвеолиты и пневмонии. Перспективен интраназальный путь введения лекарств новорожденным, в особенности недоношенным. Однако это направление в настоящее время разработано недостаточно.

Для получения преимущественно местных эффектов могут использоваться внутримышечные инъекции: внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, эндолумбальные. Но добиться

у новорожденных только местного эффекта невозможно, т.к. вследствие высокой проницаемости мембран возникают и резорбтивные эффекты. Нанесение на кожу лекарств используется для ликвидации воспаления, инфекции и пр. Кожа новорожденных отличается тонкостью рогового слоя, обильным кровоснабжением и минимальным подкожным жировым слоем. Поэтому многие вещества, наносимые на кожу, всасываются и оказывают резорбтивное действие.

Лекарственное вещество в крови может быть в свободном состоянии или в связи с белками, преимущественно альбуминами. Содержание белково-связанной фракции в крови у новорожденных детей значительно меньше, чем у взрослых. Причинами снижения являются:

- а) низкое содержание общего белка и альбумина в плазме крови,
- б) присутствие в плазме фетального альбумина,
- в) активация липолиза на первой неделе жизни с насыщением плазмы крови свободными жирными кислотами, препятствующими связыванию лекарственных средств с белками,
- г) низкая концентрация α_2 -кислого гликопротеина и связанных с ним лекарств щелочной реакции.

Гипоксия и ацидоз у новорожденных нарушают работу печени, вследствие чего страдает ее белково-синтетическая функция [7]. Одновременно возрастает образование метаболитов и концентрация свободных жирных кислот, что приводит к повышению свободной фракции лекарственных средств. Последняя распределяется в организме в зависимости от физико-химических свойств и растворимости в воде и липидах. Малополярные молекулы лекарств лучше растворимы в липидах и легче проникают в ткани, активная фаза их невелика. У новорожденных немного жировой ткани, масса скелетных мышц мала, следовательно, лекарственные вещества уходят в ткани в меньшем объеме, поэтому их концентрация в плазме крови выше, чем у взрослых [3]. Водорастворимые ионы остаются в водной фазе организма, создавая высокие концентрации в плазме, внеклеточной жидкости, которой у новорожденных больше, чем у более старших детей, следовательно, абсолютная концентрация лекарства меньше.

Особое внимание привлекает к себе проникновение лекарственных средств в мозг через гематоэнцефалический барьер. Известно, что его проницаемость для жирорастворимых веществ у новорожденных значительно выше, чем у детей старшего возраста. В условиях гипоксии и ацидоза проницаемость повышается и для других веществ, что связано с резким увеличением кровоснабжения мозга, изменением ионизации молекул, уменьшением образования энергии, необходимой для поддержания барьерной функции эндотелия [10]. Вливание гиперосмолярных растворов (20% глюкоза, 8% раствор натрия гидрокарбоната) повышает проницаемость

гематоэнцефалического барьера и может привести к обезвоживанию мозга.

Биотрансформация ЛС происходит преимущественно в печени, но достаточно интенсивно идет в почках, легких и стенке кишечника. Прежде всего лекарственный препарат должен быть извлечен из крови и задержан в гепатоците или паренхиматозной клетке. Это происходит при участии цитозольных белков лигандинов, активность которых существенно снижена у новорожденных.

Первый этап биотрансформации, вследствие которого снижается способность лекарств проникать в ткани, осуществляется монооксигеназными системами: цитохромы Р-450, никотинамиддинуклеотид-фосфат. Цитохромы Р-450 функционируют у 6—8-недельного эмбриона, и печень новорожденного ребенка относительно больше, чем у взрослого человека. Разные цитохромы созревают неодновременно: одни вещества подвергаются окислению раньше, другие позже. На втором этапе биотрансформации происходит образование соединений с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами и конъюгатов с глутатионом, глицином и др. аминокислотами, хорошо растворимыми в воде и плохо растворимыми в липидах. Развитие ферментных систем, участвующих в этих процессах, происходит неодновременно: сульфатирование — к моменту рождения, метилирование — к 1 месяцу, глюкуронизация — к концу 2 месяца, конъюгация с глутатионом — к 3 месяцу, соединение с глицином — к 6 месяцу жизни. Таким образом, биотрансформация у новорожденных происходит на более низком уровне, и поэтому с мочой выводится больший процент неизмененного лекарственного средства. Интенсивность биотрансформации в печени — величина непостоянная для детей одного и того же возраста [4]. Она может меняться в зависимости от состояния гемодинамики, насыщения печени кислородом, глюкозой, а также от патологических ситуаций, состояния печени, характера питания.

Экскреция почками происходит путем фильтрации в клубочках и активной секреции в канальцах. Интенсивность этих процессов у новорожденных значительно меньше, чем у детей старшего возраста. Цилиндрический эпителий в клубочках почек новорожденных представляет большое затруднение для фильтрации. Через почки новорожденных проходит 5% сердечного выброса вместо 15—25% у взрослых. Уменьшенный почечный кровоток обусловлен меньшим артериальным давлением у новорожденных и большим сопротивлением почечных сосудов.

Клубочковая фильтрация у новорожденных достигает уровня взрослого человека к возрасту от 3 до 6 месяцев. Канальцевая секреция составляет 20—30% и приближается к взрослым величинам к 6—9-му месяцу жизни. При заболеваниях, сопровождающихся нарушениями гемодинамики, снижается экскреторная функция почек. Канальцевая реабсорбция полностью формируется лишь к 1 месяцу жизни;

поэтому в первые дни очень высока экскреция натрия, быстро теряется жидкость, снижается объем внеклеточной жидкости. Результатом замедленной элиминации лекарств печенью и почками является удлинение периода полувыведения для большинства препаратов [2].

У детей грудного возраста имеются особенности как распределения лекарств при разных путях введения, так и их биотрансформации [4]. По сравнению с взрослыми препараты у них более активно всасываются через кожу, слизистые оболочки носа и желудка, но медленнее идет всасывание из кишечника (следовательно, внутреннее введение лекарства предпочтительнее парентерального). В срок от 1 до 3 месяцев всасывание в желудочно-кишечном тракте стабилизируется и перестает быть непредсказуемым, созревают и стабилизируются механизмы активного транспорта лекарств через стенку кишечника.

После 3 месяцев жизни механизмы транспорта лекарственных средств в кишечнике не зависят от гемодинамики, гемостаза и при отсутствии местных патологических процессов стабилизируются. Для здоровых грудных детей чрескожное всасывание перестает быть актуальным уже на 2 месяце жизни, поэтому накожное нанесение не может быть использовано для получения резорбтивных эффектов. Анатомо-физиологическими особенностями детей грудного возраста являются: 1) высокое содержание жировой ткани, 2) высокое содержание внеклеточной жидкости в организме, 3) высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера (от периода новорожденности до 1 года она постепенно снижается и достигает взрослого уровня к 3 годам).

С конца 1-го месяца жизни интенсивность биотрансформации большинства лекарственных средств резко возрастает и в период между двумя месяцами и тремя годами оказывается значительно выше, чем у взрослых. После 3-летнего возраста скорость биотрансформации постепенно снижается до взрослого уровня. Выведение лекарственных средств почками замедленно и достигает взрослых величин к 1 году. Результатом замедленной элиминации лекарственных средств почками является удлинение периода полувыведения для большинства препаратов. Высокий уровень биотрансформации приводит к накоплению метаболитов [2].

В медицине часто встречаются явления, которые нельзя рассматривать однозначно во всех случаях. Большое количество различных факторов влияет на выведение лекарств с молоком, на всасывание лекарств в желудочно-кишечном тракте, на реакцию ребенка на лекарственное вещество. Препараты, принимаемые матерью в период кормления, влияют на секрецию молока, оказывая действие на гипоталамус, гипофиз и кровоснабжение молочных желез. Выводимые с молоком лекарственные средства способны оказывать фармакологические эффекты на организм ребенка.

Дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет) наименее изучены с точки зрения клинической фармакологии. Для этой возрастной группы характерны высокое кровоснабжение, небольшая мышечная масса, низкое содержание жировой ткани, быстрое всасывание, активная перистальтика на фоне уже сформированных и созревших механизмов транспорта через кишечную стенку. Фармакологический эффект наступает быстро при всех путях поступления лекарств. По сравнению с взрослыми лекарства депонируются в меньшей степени. В возрасте от 1 до 3 лет полностью завершается формирование и созревание рецепторного клеточного аппарата, в связи с чем на фоне разбалансированности различных звеньев (например, завершение формирования α - и (3-адренорецепторов происходит с большим разрывом во времени) высок риск развития извращенных эффектов и характерен неадекватный ответ в виде гиперреакции на введение адреномиметиков. Низкая чувствительность выявляется к сердечным гликозидам — приходится вводить более высокие дозы для реализации необходимого эффекта. Объем распределения лекарств соответствует взрослому уровню.

Биотрансформация в печени большинства лекарственных веществ с конца 1-го месяца жизни возрастает и в период между двумя месяцами и тремя годами оказывается значительно выше, чем у взрослых. После 3 лет жизни ребенка скорость биотрансформации постепенно снижается до взрослого уровня. Элиминация лекарств через почки практически не отличается от взрослых показателей [2, 4]. После 5 лет в связи с анатомо-физиологическим совершенствованием функциональных систем фармакокинетика лекарственных средств соответствует таковой у взрослых.

Фармакокинетика лекарств у подростков мало изучена. До конца прошлого века считалось, что в подростковом возрасте величины фармакокинетических и фармакодинамических величин соответствуют взрослым показателям. Но в этот возрастной период происходит смена линейного поступательного характера биологического созревания, свойственного периодам детства и препубертата, на быстрый процесс роста и созревания. В этом возрасте происходит энергичная нейроэндокринная перестройка и интенсификация всех функциональных систем. По напряженности процессов, протекающих в организме, подростковый возраст занимает в онтогенезе 2-е место после периода новорожденности [5].

Во время полового созревания происходит изменение чувствительности рецепторного звена. Повышается чувствительность мю-рецепторов, о чем свидетельствуют меньшие дозы наркотических анальгетиков, необходимых для адекватного анальгетического эффекта, быстрее формируется наркотическая зависимость. Снижается чувствительность М-холинорецепторов, гистаминорецеп-

торов; выявлена большая связывающая способность альбуминов крови к большинству ксенобиотиков. Недавние исследования показали изменение процессов биотрансформации второго этапа с появлением метаболитов, не свойственных другим возрастным группам [3]. Применение лекарственных средств в подростковом возрасте должно проводиться с осторожностью, необходимо учитывать физиологические особенности подростка.

Реакция детского организма на лекарственные препараты зависит от множества факторов, в связи с чем дозирование и кратность введения препаратов не может быть основана на формулах перерасчета от взрослого к ребенку. Фармакотерапия заболеваний детского возраста должна проводиться с обязательным участием клинического фармаколога, владеющего знаниями фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Литература

1. Гусель В.А., Маркова И.В. *Справочник педиатра по клинической фармакологии*. — Л.: Медицина, 1989.
2. Маркова И.В., Калиничева В.И. *Педиатрическая фармакология: руководство для врачей*. — Л.: Медицина, 1987.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2005. — №4. — С. 70-80.
4. *Педиатрия: учебник для медицинских вузов* / под ред. Н.П. Шабалова. — СПб.: СпецЛит, 2005.
5. *Подростковая медицина: руководство для врачей* / под ред. Л.И. Левина. — СПб.: Спец. лит., 1999.
6. Шехтман М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных*. — М.: Триада, 1999.
7. Bauer L.A. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. — Seattle: McGraw-Hill, 2001.
8. *Clinical pharmacology* / D.R. Laurence, P.N. Bennet, M.J. Brown eds. — London, 1998.
9. Page C.P. Curtis M.J. Sutter M.C. *Integrated Pharmacology*. — Barselona: Arte Sobre Papel, 1997.
10. Treluyer J.M., Pons G. // *Arch. Pediatr.* - 2000. - Vol. 7, No. 12. - P. 1330-1338.

Поступила в редакцию 25.08.05.

FEATURES OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN CHILDREN

E.Yu. Lozinsky, E.V. Eliseeva, I.I. Shnikova, Yu.D. Galanova
Vladivostok State Medical University

Summary — Our presentation includes physiological peculiarities of a child's development. It reveals a relationship between physiology of different age groups and clinical pharmacology of medications. Absorption, distribution, biotransformation and elimination of drugs vary in different age periods depending on the development of child's internal organs and systems. Mechanisms of pharmacologic effects of medications, development of side effects and drug addiction are discussed according to age characteristics of clinical pharmacology.