

Особенности применения лекарственных средств у

В настоящее время количество лекарственных средств, имеющих сейчас в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. В России зарегистрировано и внесено в Государственный реестр около 13 тыс., в ФРГ и Великобритании – более 50 тыс. лекарственных средств, а общее количество имеющихся в разных странах препаратов и различных их комбинаций превышает 200 тыс. Число лекарственных средств особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20-30 лет тому назад 60-80% применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались. При этом нарастает и количество регистрируемых побочных эффектов фармакотерапии. Представляют интерес особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды, когда существуют особенности фармакотерапевтических подходов.

Лекарственные средства и беременность

В настоящее время установлено, что у 1/3 новорожденных наблюдаются побочные реакции на лечение их матерей во время беременности. Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной.

До начала 40-х годов прошлого столетия предполагали, что врожденные пороки развития являются наследственной патологией. В 1941 г. Норман Грегг доказал, что при заболевании матери в I триместре беременности краснухой у новорожденного выявляются различные пороки. Этот факт сделал очевидным влияние факторов внешней среды на развитие эмбриона. После того как в 1961 г. W. Lenz установил связь между приемом седативного препарата талидомид во время беременности с возникновением пороков развития конечностей у плода, стала очевидной возможность проникновения лекарственных препаратов через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. При этом беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Так в ст. 40 ч. 7 закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических испытаний лекарственных средств на женщинах, в том числе беременных. Известно, что талидомидовая трагедия не затронула США, где эксперт администрации по контролю пищевых продуктов (Federal Drug Administration – FDA) Фрэнсис О. Келси посчитала недостаточными результаты доклинических исследований, в которых изучалось влияние препарата на нервную систему, в результате чего в США не были зарегистрированы врожденные пороки, индуцированные талидомидом. Ф. Келси была награждена одним из высших орденов страны.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, социальные фармацевтические средства типа табака и алкоголя или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т.п.) принимают во время беременности более 90% женщин. Эти сведения подтверждаются исследованиями, проводимыми в отдельных странах. Согласно результатам опроса 5564 бразильских женщин 4614 (83,8%) из них в период беременности принимали лекарства. В США 62% женщин в течение беременности получают по меньшей мере один лекарственный препарат, 25% применяют опиаты и 13% – психотропные средства. Около 15% женщин принимают лекарственные средства в первые 6 месяцев беременности, 75% из них – от 3 до 10 препаратов. Лекарственные средства назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу.

Наиболее часто во время беременности выписывают специально разработанные для беременных женщин витамины, за ними следуют поливитамины, антимикробные средства, анальгетики, дерматологические препараты и противоастматические средства. Согласно данным исследования National Disease and Therapeutic Index™ Survey, проведенного в США в 1994 г., третье место среди всех назначений женщинам в возрасте 15-44 лет, независимо от статуса беременности, занимали психотропные средства, шестое – контрацептивы. Первые входили в 20, а последние – в 10 препаратов, наиболее часто назначаемых женщинам, беременность которых закончилась спонтанным или индуцированным абортom. Анализ 34 334 рецептов, выписанных беременным в Дании, показал, что 26,6% назначенных лекарственных средств относились к категории потенциально опасных, а 28,7% – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определен.

В течение беременности выделяют три критических периода, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств.

I критический период (2-я неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона) – велика опасность как тератогенных эффектов лекарственных средств, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем.

II критический период (3-8-я недели беременности – период органогенеза) – токсическое и тератогенное действие лекарственных средств с возможным развитием пороков, а также гибели плода.

III критический период (18-22-я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности

головного мозга, периферической нервной системы, гемопоэза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов. Высокую частоту развития побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременных в последнем триместре.

Гипоальбуминемия, наблюдаемая у беременных, приводит к повышению свободной активной фракции препаратов в крови. Однако пиковые концентрации большинства лекарственных средств снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л), которое влияет и на распределение лекарственных средств.

Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза, скорость клубочковой фильтрации – на 70%, поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Наблюдается тенденция к увеличению рН мочи (>7,0), что приводит к нарушению степени ионизации лекарственных средств и их реабсорбции в почечных канальцах.

Метаболизм лекарственных препаратов изменяется в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. Так, в середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем

прогестерона и его метаболитов. Напротив, на поздних ее сроках возможна активация системы микросомального окисления в печени вследствие повышения уровня 6-β-гидрокортизола. Особенно высокие уровни последнего наблюдаются при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может быть неизменным, усиленным или ослабленным.

Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции приводят к замедлению всасывания лекарственных средств при приеме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции лекарственных средств при подкожном введении.

Во время беременности наблюдаются выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы – сосудистого сопротивления, объема циркулирующей плазмы и сердечного выброса. Под влиянием прогестерона расширяются артериолы. Кроме того, снижению сосудистого сопротивления способствует появление дополнительного «круга кровообращения» с низким сопротивлением – плацентарного. Происходит увеличение объема циркулирующей крови, обусловленное возрастанием объемов плазмы и эритроцитарной массы. Повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Все это оказывает существенное влияние на распределение лекарственных средств. Кроме того, значительное увеличение сердечного выброса (на 30-50%) может вызвать необходимость повышения нагрузочной

Таблица 1. Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

Лекарственные средства	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Эрготамин	Спонтанные аборты, симптомы раздражения центральной нервной системы (ЦНС)
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Йод-131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Аномалии развития лицевого черепа (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин (Роаккутан), этретинат (Тигазон), ацитретин (Неотигазон))	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

И.А. Агаркова, врач акушер-гинеколог ММУ «Городская поликлиника № 1» городского округа Самара

беременных и лактирующих женщин, детей раннего возраста

дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови.

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC). На основании рекомендаций FDA выделяют следующие категории лекарственных препаратов в зависимости от тератогенности.

Категория А: лекарственные средства, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, поливитамины, трийодтиронин).

Категория В: экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу (инсулин, аспирин, метронидазол).

Категория С: на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата, контролируемых испытаний не проводилось либо действие препарата не изучено (изониазид, фторхинолоны, гентамицин, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты).

Категория D: применение препаратов сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксицилин, канамицин, диклофенак).

Категория X: доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин) (табл. 1).

Препараты, относящиеся к категории D (табл. 2), оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определенных ситуациях следует отдать другим препаратам со сходными фармакологическими свойствами, и только в редких, чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории могут быть назначены беременным.

Большие дозы тетрациклина, особенно на поздних сроках беременности при парентеральном введении могут вызвать острую желтую дистрофию печени плода. Применение даже небольших доз тетрациклина в поздние сроки беременности может вызвать окрашивание в желтый цвет зубов ребенка, их гипоплазию, а также замедление развития костного скелета. Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови плода составляет 50% от содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в том числе и ототоксическое) действие, вызвать различные нарушения в строении костей скелета. В последнем триместре беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняя билирубин, что может стать причиной желтухи. Ко-тримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка.

Ненаркотические анальгетики. Во время беременности, при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения простагландинов возможны осложнения в виде переносимой беременности, кровотечений у

плода и беременной, преждевременно закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии (особенно часто на применение индометацина и вольтарена).

Нейролептик аминазин, применяемый в ряде случаев для лечения токсикоза беременных, проникает через плацентарный барьер и может оказывать гепатотоксическое действие, а также ретинопатию.

Антигипертензивные средства. Назначение пропранолола при беременности может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию и плаценту, и плода. Препарат проходит через плаценту в неизменном виде и может привести к гипоксии плода, вызвать гипогликемию, гипербилирубинемия и брадикардию, а также снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. После родов у новорожденного возможно угнетение дыхания. Введение сульфата магния, в том числе и внутримышечно, беременной перед родами может привести к снижению тонуса скелетных мышц и выраженной заторженности новорожденного. Применение тиазидных диуретиков может стать причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у беременных вызывает различные нарушения у плода — почечную недостаточность, неонатальную гипотонию, открытый артериальный проток, респираторный дистресс-синдром, гипоплазию легких, внутриутробную смерть, что связывают с воздействием ингибиторов АПФ на почки. Возможно также нарушение ossификации скуловой кости у ребенка. Применение антагониста кальция нифедипина вызывает незначительные побочные эффекты в виде тахикардии, головных болей, приливов.

Гормональные препараты. У девочек, родившихся у женщин, которые на 8-17-й неделе беременности принимали диэтилstilбестрол, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 месяца беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков. Тератогенное действие гормональных контрацептивов описано как синдром VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагальные, ренальные аномалии и аномальное формирование конечностей). Тератогенное действие адренокортикотропного гормона проявляется в расщеплении твердого неба. Глюкокортикостероиды у беременных необходимо применять с осторожностью из-за возможности развития гипоплазии надпочечников.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства

Эфир, хлороформ, закись азота, пропитанная через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов, при кесаревом сечении.

Морфин, барбитураты также быстро проникают через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорожденного. При бессоннице беременным можно назначать транквилизаторы, однако в последние недели беременности их необходимо отменять, так как они могут вызвать угнетение дыхания у новорожденных.

Прием препаратов группы тиреостатиков, особенно с 4-го месяца беременности, когда начинает функционировать собственная щитовидная железа плода, может привести к развитию врожденного гипотиреоза.

Антикоагулянты. Гепарин не проникает через плаценту и при необходимости может быть использован у беременных. Непрямые антикоагулянты проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода, даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В первом триместре беременности непрямыми антикоагулянтами оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития конечностей). Расстройства гемостаза у новорожденных, обусловленные приемом беременными женщинами аспирина, проявляются петехиальными высыпаниями, гематурией, субконъюнктивальными кровоизлияниями. В связи с этим у беременных женщин для купирования болей рекомендуется применять парацетамол.

Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушению развития плода. Недостаток витамина В₂ вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твердого неба, витамина А — расщепление твердого неба и анэнцефалию (в то время как прием больших доз витамина А оказывает тератогенное действие), фолиевой кислоты — пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина С (так же, как и его избыток) — прерывание беременности, кроме того, гиповитаминоз С у беременных обуславливает резкое повышение проницаемости капилляров, ухудшает тканевое дыхание. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития эмбриона и часто к его гибели. У родившихся детей наблюдаются аномалии мозга, глаз и скелетных костей.

Противосудорожные средства. Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные

Продолжение на стр. 82.

Таблица 2. Лекарственные средства, обладающие тератогенным действием (категория D)	
Лекарственные средства	Последствия для плода
Антибиотики	
Стрептомицин	Ототоксичность
Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты	
Диазепам	Гипотермия, гипотония, аномалии развития конечностей
Анальгетики	
Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты	
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные	
Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
Гипотензивные	
Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Витамины	
Витамин А в дозах свыше 10 000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

С.А. Бабанов, д.м.н., кафедра професійних болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета,
И.А. Агаркова, врач акушер-гинеколог ММУ «Городская поликлиника № 1» городского округа Самара

Особенности применения лекарственных средств у беременных и лактирующих женщин, детей раннего возраста

Продолжение. Начало на стр. 80.

нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, конечных фаланг пальцев (отсутствие ногтей). При беременности отдают предпочтение более безопасным препаратам (барбитураты и бензодиазепины). Последние в ряде случаев вызывают у новорожденных коагулопатию, характеризующиеся увеличением частично-тромбопластинового времени и снижением концентрации факторов II, VII, IX, X (у новорожденных возникает кровоточивость уже в первые сутки после родов, что может привести к кровотечениям в плевральную или брюшную полость). Для профилактики рекомендуется назначение витамина К.

Гипогликемические препараты. При необходимости назначения препаратов этой группы предпочтение отдадут инсулину. Производные сульфаниламочевин более безопасны, чем бигуаниды. Однако во избежание развития гипогликемии у новорожденного их прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов.

Клинические испытания и беременные женщины

За последние 20 лет накоплены данные о половых различиях на разных уровнях: от клеточного до поведенческого. Клиническая картина многих заболеваний у пациентов-мужчин отличается от пациентов-женщин. К примеру, инфаркт миокарда у мужчин развивается на 7-10 лет раньше, чем у женщин, а симптоматика случившегося инфаркта имеет свои особенности. Представители обоих полов по-разному реагируют на некоторые лекарства. Другой стороной рассматриваемой проблемы является гендерный подход. При этом термин «gender» используется для описания тех различий между полами, которые являются продуктом социального конструирования. Таким образом, мужчины и женщины отличаются, с одной стороны, своими социальными характеристиками, а с другой — биологическими. До 90-х гг. XX в. включение женщин репродуктивного возраста в I и II фазы клинических исследований сильно ограничивалось. Это было связано со случившейся в 1958-1961 гг. катастрофой: около 10 тысяч женщин из 46 стран, принимавших в первом триместре беременности препарат талидомид, родили детей с пороками развития конечностей.

В 1977 г. FDA издало директиву, запрещающую включение женщин репродуктивного возраста в ранние (I и II) фазы исследований. В протоколах исследований критерии исключения формулировались как «беременные женщины и небеременные женщины». Позднее, учитывая биологические и гендерные особенности полов, в 1993 г. FDA приняло руководство Guideline for the Study and Evaluation of Gender

Differences in the Clinical Evaluation of Drugs. В соответствии с этим документом в клинические исследования лекарственных средств даже ранних фаз необходимо включать женщин. До настоящего времени, несмотря на принятое руководство, разрешающее клинические испытания на женщинах, важным условием принятия этическим комитетом решения о проведении исследования является оценка возможного риска для здоровья плода. Правильное определение минимального риска для здоровья плода накладывает большую ответственность на всех членов комитета. Минимальный риск означает, что потенциальный риск для плода не больше, чем при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Если этический комитет не может точно установить, что риск для плода минимален, то при определенных условиях возможно принятие решения о проведении исследования.

Необходимо более подробно остановиться на этических проблемах клинических испытаний лекарственных средств с участием детей. Согласно существующей в Российской Федерации практике клинические испытания лекарственных средств на детях, за редким исключением тех случаев, когда препараты предназначены для применения в педиатрии, проводятся по завершении клинических испытаний на эффективность и безопасность лекарственных препаратов у взрослых. Известно, что эффект различных лекарственных средств у детей может кардинально отличаться от такового у взрослых (Ю.Б. Белоусов, 2001, Е.А. Малышева, О.И. Мохов, 2002). Фармакокинетика многих лекарственных препаратов изменяется в зависимости от возраста пациента, а их желательные и побочные эффекты могут быть разными у детей и взрослых. Например, фенобарбитал оказывает седативный эффект у взрослых, при этом у детей он может вызывать возбуждение. С точки зрения философии этично разрешить ребенку принять участие в испытаниях только в том случае, если в процессе его проведения предполагается минимальный риск не выше, чем в обычных условиях.

Прежде чем приступить к исследованию с привлечением детей, исследователям и этическому комитету необходимо ответить на следующие вопросы.

— Обоснованно ли клиническое исследование, важны ли предполагаемые результаты и будут ли в результате получены ответы на поставленные вопросы?

— Не являются ли достаточными результаты исследований, полученные на взрослых?

— Допустимы ли риск и нагрузки, которым будут подвергнуты субъекты исследования?

— Не нарушаются ли права субъектов исследования, при получении согласия?

При проведении клинических исследований на детях запрещается убеждать родителей и ребенка в том, чтобы они приняли решение об участии в исследовании, с помощью финансовых или иных материальных механизмов. Не следует привлекать к участию в исследованиях детей, содержащихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также необходимо резко ограничить участие детей из социально-неблагополучных семей (родители-алкоголики, наркоманы, безработные, неоднократно судимые). При этом согласно Хельсинской декларации согласие ребенка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей.

Лекарства и кормление грудью

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком и, соответственно, могут оказывать влияние на новорожденного ребенка. Факторами, оказывающими влияние на проникновение лекарственных веществ в грудное молоко, являются кровоток в молочных железах, метаболизм лекарственных веществ, их молекулярная масса, степень ионизации, растворимость в воде и жирах, степень связывания с белками молока и плазмы, различие pH материнской плазмы и молока. Концентрация лекарственного препарата в плазме ребенка, кроме того, зависит от времени, частоты, продолжительности кормления, объема употребленного молока, способности организма ребенка метаболизировать препарат. При этом незрелость ферментативных систем у ребенка приводит к тому, что период полувыведения лекарственных средств из организма новорожденного может быть значительно больше, чем у матери.

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят ципрофлоксацин (артропатии), левомецетин (подавление функции костного мозга), радиоактивный йод (деструкция щитовидной железы), препараты золота (сыпь, нефрит, гепатит), циклофосфамид (нейтропения), йодосодержащие препараты и амиодарон (поражение щитовидной железы), андрогены, эрготамин (рвота, диарея), слабительные препараты (диарея). Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы), поэтому их применять у лактирующих женщин также не следует.

Особенности клинической фармакологии у новорожденных и детей раннего возраста

Поскольку после пяти лет основные клинико-фармакологические параметры у детей мало отличаются от таковых у взрослых, привлекают к себе внимание

их особенности у детей от момента рождения до пяти лет. Существуют особенности всасывания у новорожденных и детей раннего возраста: у таких детей снижено содержание желчных кислот, что уменьшает всасывание жирорастворимых лекарственных средств, а усиленная моторика ЖКТ снижает биодоступность пенициллинов и сульфаниламидов; при парентеральном введении препаратов всасывание хуже у недоношенных; всасывание лекарственных средств при введении в бедро происходит лучше, чем при введении в ягодицу; чрезмерное всасывание лекарственных средств у детей гораздо выше, чем у взрослых (в 2-3 раза), что может привести к осложнениям. У новорожденных и детей раннего возраста существуют особенности связывания с белками и распределения лекарственных средств: связывание с белками понижено из-за перегруженности последних эндогенными продуктами метаболизма (билирубин, жирные кислоты); из-за снижения аффинности белков к лекарственным средствам (ампициллин — 10%, лидокаин — 10-15%, пропранолол — 55-70%); из-за снижения уровня альфа-1-гликопротеина, который также связывает лекарственные вещества; свободные жирные кислоты вытесняют из связи с белками некоторые лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, дикумарол), повышая объем их распределения и усиливая фармакологическое действие; некоторые лекарства (сульфаниламиды, салицилаты и др.) способны вытеснять билирубин из связи с белками и вызывать желтуху у новорожденных; у детей содержание жидкости в организме выше, чем у взрослых, поэтому лекарственные средства назначают в большей дозе из расчета на 1 кг массы тела.

Особенности биотрансформации лекарственных средств у новорожденных и детей раннего возраста определяются тем, что биотрансформация путем окисления снижена; активность глюкоронидтрансферазы, эстеразы ниже (метаболизирует салициламид, хлорамфеникол, теofilлин). Имеются и качественные различия метаболизма: теofilлин у взрослых деметируется и выводится, а у новорожденных метилируется в кофеин. Кроме того, у новорожденных и детей раннего возраста снижена функция почек за счет малой интенсивности кровотока и, особенно, пониженной канальцевой секреции, что приводит к накоплению некоторых лекарственных препаратов (аминогликозидов, цефалоспоринов, пенициллинов, фуросемида, дигоксина и др.). Несомненно, что проведение лекарственной терапии у детей раннего возраста без учета вышеприведенных особенностей чревато серьезными осложнениями.

Список литературы находится в редакции. 3