

УДК: 616-036.886-053.3-085:615.015.4

А.Г. Ципкун

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України
(м. Київ, Україна)ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРІОДУ
НОВОНАРОДЖЕНОСТІ.
ЧАСТИНА I. ФАРМАКОДИНАМІКА ТА
ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРЕПАРАТІВ**Ключевые слова:** новонароджений, фармако-
терапія, фармакодинаміка, фармакокінетика.**Резюме.** У першій частині лекції представлені питання
особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики
лікарських препаратів в періоді новонародженості.

Дитина у періоді новонародженості за своїми анатомо-фізіологічними характеристиками суттєво відрізняється від дітей більш старшого віку, тим більше від дорослого, що зазвичай потребує особливого підходу до використання лікарських засобів у цей віковий період. Відмінності у використанні лікарських препаратів у новонароджених носять багатоплановий характер і залежать від багатьох обставин:

- **фармакодинамічних** – обумовлених терапевтичними та токсикологічними характеристиками та різною чутливістю до фармакологічної дії препарату дитини раннього віку;
- **фармакокінетичних** – пов'язаних з віковими особливостями абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення лікарського препарату;
- **фармацевтичних** – лікарською формою та способом застосування препарату в новонароджених;
- **специфічних** – поведінням новонародженої дитини, її реагуванням на лікування, відношенням до терапії батьків чи опікунів.

Фармакодинаміка

Організм новонародженого характеризується анатомо-функціональними особливостями, які, у свою чергу, обумовлюють характер, іноді неадекватний, реагування на той чи інший лікарський засіб. Так, добре відомо, що новонароджені виявляють високу чутливість до опіатів, серцевих глікозидів, недеполяризуючих міорелаксантів та низьку - до барбітуратів, атропіну, деполяризуючих міорелаксантів, нейролептиків, нестероїдних протизапальних засобів. Певною мірою це пояснюється тим, що в ранньому неонатальному періоді ще продовжується формування клітинних рецепторних структур, змінюються їх кількісні та якісні характеристики. Не дивлячись на те, що цей процес має генетично детермінований характер, динаміка дозрівання окремих видів рецепторів (холінергічних,

адренергічних, серотонінових, гістамінових, дофамінових та ін.) може бути різною, а, отже, характер фармакодинамічних ефектів, розвитку побічних реакцій та фармакотерапевтичної ефективності того чи іншого класу лікарських засобів у новонароджених має свої, іноді достатньо суттєві, відмінності.

Так, остаточне формування механізмів синтезу, депонування та інактивації катехоламінів відбувається у віці 6–8 років. До цього часу реєструється недостатня активність ферментів, які приймають участь у їх синтезі, а також недостатня зрілість механізмів їх зворотнього захоплення та утримання у везикулах. Внаслідок недостатнього зворотнього захоплення катехоламінів у ранньому віці визначається більш тривалий ефект ізадрину, однак його негативний вплив на метаболічні процеси в міокарді менший, ніж у дорослих. У дітей, особливо новонароджених, у порівнянні з дорослими, також низька активність моноамінооксидази та катехолортомилтрансферази, а, отже, концентрація катехоламінів у крові є вищою, ніж у дорослих. Цим, у значній мірі, пояснюється невисока чутливість дітей раннього віку до адреноміметиків, а в ряді випадків – спотворена реакція на їх введення. У той же час, через онтогенетичну незрілість механізмів депонування катехоламінів організм немовлят, особливо недоношених, надзвичайно чутливий до резерпіну, введення якого інколи супроводжується тяжким пригніченням функцій (летаргія, пригнічення рефлексів, порушення носового дихання, ціаноз, інколи смерть), навіть у випадку застосування препарату вагітною незадовго до пологів.

Фармакокінетика

Фармакокінетичні особливості застосування лікарських засобів у новонароджених визначаються особливостями абсорбції препаратів у цьому віці, характером розподілу, метаболізму та виведення лікарських

речовин з організму дитини.

Важливими особливостями раннього неонатального періоду, які безпосередньо впливають на побудову ефективної та безпечної фармакотерапії та які слід враховувати у цьому віці, є:

- недорозвинення печінкових та ниркових механізмів детоксикації;
- підвищена проникність гемато-енцефалчного бар'єру;
- характерні для новонароджених, особливо недоношених, патологічні стани (наприклад синдром дихальних розладів, особливості прохідності артеріальних шляхів, некротизуючий ентероколіт, інтравентрикулярні крововиливи, ретинопатія при передчасних пологах та ін.);
- швидкий розвиток та перебудова фізіологічних процесів, яка потребує регулярного перегляду режимів дозування лікарських препаратів;
- підвищена швидкість всмоктування лікарських препаратів та інших хімічних речовин через шкіру;
- невеликий об'єм крові (у 500 г новонародженого – близько 40 мл крові).

Абсорбція лікарських засобів у новонароджених, хоч і відбувається за тими ж загальними принципами, що й у дорослих, все ж має певні відмінності, обумовлені анатомо-функціональними особливостями організму немовлят, особливо недоношених. До основних чинників, від яких залежить цей процес, належать швидкість кровотоку в місці парентерального введення, швидкість розвитку та стан функцій шлунково-кишкового тракту у перші дні після народження. Для отримання резорбтивного ефекту препарати вводять новонародженим внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньо, ректально, інтраназально.

При введенні препаратів зразу після народження **у вену пуповини** половина введеного препарату через венозний (аранцієвий) протік зразу надходить до системного кровотоку, а інша частина – до печінки, де підлягає метаболізму та екскреції, тобто системній елімінації. Якщо препарат при першому проходженні через печінку інтенсивно метаболізується в ній, його концентрація в периферичній крові може бути нижчою. Після початку закриття венозного протоку, (через 10–15 хв після пологів) переважна частина введеного препарату надходить до печінки, де і підлягає системній елімінації.

У випадку введення розчинів в **периферичні вени** препарат через верхню або нижню полі вени минає печінку та її бар'єрну функцію при першому проходженні, а, отже концентрація речовини у плазмі крові може бути більшою, ніж при введенні в вену пуповини.

Після **внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції** швидкість абсорбції лікарського засобу переважно залежить від швидкості кровотоку, маси жирової чи м'язової тканини у ділянці введення. Як правило, швидкість кровотоку знижена внаслідок нестабільності гемодинаміки, асфіксії, зневоднення, а, отже, з місця введення препарат адсорбується повільно і в ньому може створюватись, особливо при повторних введеннях, його депо, з якого, після відновлення гемодинаміки та швидкості кровотоку, речовина у значній кількості потрапляє в кров, що може викликати значний або навіть токсичний ефект. Це особливо небезпечно при використанні протисудомних засобів, серцевих глікозидів, деяких антибіотиків-аміноглікозидів. У недоношених новонароджених м'язова та жирова тканини розвинені недостатньо, отже введена речовина абсорбується повільніше. Якщо у дорослих відсоток жирової тканини в організмі складає в середньому 20% то у доношених новонароджених не перевищує 15% а у недоношених – 1%. М'язова тканина – відповідно 43% та 25%. Через це при **підшкірному введенні** вірогідність утворення депо є ще більшою, ніж при внутрішньом'язовому, тому такого шляху введення у новонароджених слід уникати.

При **нашкірному використанні** препаратів у немовлят приймають до уваги, що для шкіри новонароджених, особливо недоношених, характерним є надзвичайно тонкий роговий пласт, рясне кровопостачання та практично повна відсутність підшкірної жирової тканини, отже через неї в значній кількості всмоктуються хімічні речовини, які можуть викликати токсичний ефект, особливо при багаторазовому застосуванні засобу.

Передозування, у ряді випадків з летальним кінцем, описані для препаратів, що містять борну кислоту, антибактеріальних мазей та аерозолів, які в якості антимікробного компоненту містять поліміксин або аміноглікозиди. Передозування кортикостероїдів, при їх нашкірному застосуванні у вигляді кремів та лосьонів, у новонароджених може призводити до порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників. Швидко всмоктується

з поверхні шкіри новонароджених, особливо недоношених, йод. Підвищення його концентрації в плазмі крові, особливо після багаторазових наскірних аплікацій, здатно пригнічувати функцію щитоподібної залози з подальшим розвитком транзиторного гіпотиреозу. Через токсичну дію на організм дитини анілінових барвників та резорцину (розвиток цианозу, тахікардії, гепатомегалії, метаболічного ацидозу, метгемоглобінемії) заборонено їх застосування для мічення пелюшок. У цілому, при використанні трансдермального шляху введення лікарських засобів у новонароджених, слід враховувати їх легке всмоктування та вірогідність розвитку резорбтивного ефекту. Кількість використаної при цьому шляху введення речовини, як правило, не повинно перевищувати її добової дози при введенні через рот.

Ряд факторів слід враховувати **при оральному використанні** у новонародженого лікарських засобів. У доношеної дитини секреція у шлунку хлористоводневої кислоти починається лише через кілька годин, у недоношеної – в середньому через 4 доби після народження, тому в ці терміни недоцільно внутрішньо використовувати препарати, які інактивуються за низького значення рН. У порівнянні з дорослимита дітьми більш старшого віку, тривалість випорожнення шлунку в новонароджених є більшою, швидкість його перистальтики є зменшеною, тому лікарський препарат абсорбується більш повно. Слід пам'ятати, що при повторних призначеннях абсорбція препарату може бути надмірною, а стандартні дози викликати навіть токсичний ефект.

На швидкість та величину всмоктування препарату в значній мірі впливає також функціональний стан тонкого та товстого кишечника. Через те, що перистальтика кишечника у новонароджених ослаблена, абсорбція лікарського препарату може бути надмірною. В той же час, при підвищеній перистальтиці, наприклад при проносі, вона може бути суттєво нижчою внаслідок скорочення тривалості контакту хімусу, який містить препарат, із слизовою поверхнею кишечника. На інтенсивність всмоктування ліків впливає також незрілість монооксигеназної та глюкуронідазної систем у слизовій оболонці кишечника, внаслідок чого зменшується утворення полярних метаболітів, які гірше розчиняються в ліпідах та гірше всмоктуються.

При оральному введенні ліків суттєву роль відіграє приймання їжі, яка затримує спорож-

нення шлунку, підвищує кислотність шлункового соку, активність у ньому шлункових ферментів. Через зв'язування компонентами їжі лікарського засобу обмежується його контакт зі слизовою оболонкою, а, отже, й швидкість всмоктування у верхніх відділах травного тракту, в наслідок чого зменшується концентрація лікарського засобу в крові.

При ректальному введенні препаратів новонародженим у вигляді супозиторів або клізм слід обов'язково враховувати час утримання препарату в прямій кишці, який, у свою чергу, залежить від лікарської форми препарату та функціонального стану кишечника. При діарейі, звичайно, час знаходження засобу в прямій кишці, тривалість його всмоктування а, отже й максимальна концентрація у крові завжди буде нижчою. Слід також приймати до уваги склад супозиторної основи при використанні свічок, яка може бути як гідрофобною, так і гідрофільною, а, отже подразнювати слизову оболонку прямої кишки, у деяких випадках спричиняючи навіть її запалення.

Розподіл лікарських засобів. Розподіл лікарських засобів у дитячому віці, особливо в періоді новонародженості, має свої особливості, обумовлені фізико-хімічними властивостями лікарської речовини, зокрема її розчинністю у воді та ліпідах, вмістом та розподілом в організмі дитини води та жирової тканини.

Чим більший заряд має речовина (чим більше вона полярна) тим краще вона розчиняється у воді й навпаки, чим менше вона заряджена і полярна, тим краще розчиняється в ліпідах та проникає в тканини.

В організмі новонароджених, особливо недоношених, міститься більше води, причому переважно у вигляді позаклітинної фракції, яка досягає у недоношених 50% від її загальної маси, у той час як вміст внутрішньоклітинної рідини дещо нижчий, ніж в інших вікових групах (табл.1).

Високополярні та іонізовані молекули з великим зарядом, які добре розчиняються у воді, наприклад антибіотики-аміноглікозиди, розчиняються переважно у позаклітинній рідині, а оскільки у новонароджених її відносно більше, концентрація їх буде нижчою. Цей факт повинен бути врахованим при використанні водорозчинних засобів, особливо у недоношених дітей. У той же час, жиророзчинні засоби, до складу яких входять неіонізовані малополярні речовини, через вкрай низький рівень жирової тканини у недоношених, не

Таблиця 1

Вміст води та жирової тканини в організмі у різні вікові періоди

Вікова група	Вміст води в організмі відносно маси тіла, %			Жирова тканина, %
	Загальний	Позаклітинна рідина	Внутрішньоклітинна рідина	
Недоношені	85	50	35	1
Доношені	80	50	30	15
Немовлята (6 міс.)	70	35	35	15
Діти дошкільного і шкільного віку	65	25	40	15
Дорослі	60	15	45	30

можуть накопичуватись у підшкірній жировій тканині, а отже, їх концентрація у плазмі крові може бути значно більшою, ніж у доношених новонароджених чи дітей старшого віку, у яких вміст жирової тканини є значно більшим. Ця залежність добре продемонстрована для дігосину і також повинна прийматись до уваги при призначенні лікарських засобів у періоді новонародженості.

Концентрація речовини у плазмі крові певною мірою відображає його вміст у тканинах, де розташовані реагуючі на нього структури, а отже й ступінь фармакологічного ефекту.

Одним з важливих факторів, який впливає на характер дії лікарського засобу в періоді новонародженості, є його **здатність зв'язуватись з білками плазми**. У крові лікарські речовини зв'язуються переважно з альбумінами через їх велику площу поверхні та конформаційну лабільність, у меншій мірі – з α - β - і γ -глобулінами. У новонароджених, особливо недоношених, у порівнянні з дорослими, рівень білків у крові значно нижчий, відповідно зменшується і здатність лікарського засобу зв'язування з білками. Через те, що зв'язана з білком лікарська речовина не здатна взаємодіяти з відповідним рецептором, у крові збільшується концентрація вільної фракції лікарського засобу, не зв'язаної з білками, внаслідок чого збільшується фармакологічний ефект, іноді досягаючи токсичного.

Важливою для неонатологічної практики є конкурентна здатність деяких лікарських засобів витіснити білірубін із його зв'язку з альбуміном, внаслідок чого в крові збільшується вміст вільного білірубину, який, легко проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, на-

копичується в тканинах головного мозку, викликаючи «білірубінову енцефалопатію». Цей синдром описаний при використанні у недоношених новонароджених сульфаніламідних препаратів.

З іншого боку, при гіпербілірубінемії, як фізіологічній, так і внаслідок резус-конфлікту між кров'ю матері й плода, білірубін витісняє лікарську речовину із зв'язку з альбуміном з подальшим збільшенням її вільної фракції у крові та збільшенням терапевтичного чи розвитком токсичного ефекту (спостерігається при застосуванні фенітоїну).

Суттєве значення для розподілу лікарських речовин та фармакологічного ефекту мають також викликані захворюванням зміни функціонального стану організму та його окремих органів та систем. Так, при асфіксії у новонароджених для забезпечення мозку киснем збільшується швидкість мозкового кровотоку, зменшується енергоутворення та відбувається активація перекисного окислення ліпідів мембран, у тому числі, клітин гематоенцефалічного бар'єру, внаслідок чого може збільшуватись його проникливість та неконтрольоване надходження речовин до тканин мозку з подальшим розвитком неадекватного фармакологічного ефекту. В цілому більшість дослідників вважають, що внаслідок неповної сформованості гематоенцефалічного бар'єру в новонароджених він більш проникливий, у порівнянні з дорослими, чим обумовлена більш висока чутливість немовлят до ряду препаратів центральної дії (резерпін, опіюїдні наркотики, кортикостероїди, деякі протигістамінні засоби, дофамін та ін.).

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ.
ЧАСТЬ I. ФАРМАКОДИНАМИКА И
ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ**

А.Г.Ципкун

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гине-
кологии» НАМН Украины
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В первой части лекции представлены вопросы особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов в периоде новорождённости.

Ключові слова: новорождённый, фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика.

**PECULIARITIES OF THE
PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL
PHARMACOLOGY IN NEONATAL PERIOD
PART I. THE PHARMACODYNAMICS
AND THE PHARMACOKINETICS
OF MEDICINES**

A.G.Tzipcun

**Institute of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology
NAMS of Ukraine,
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Questions which illustrate peculiarities of pharmacodynamics and pharmacokinetics in neonates are demonstrated in the first part of the lecture.

Key words: newborns, pharmacotherapy, pharmacodynamics, pharmacokinetics.