

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 II. МЕТАБОЛІЗМ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: новонароджений, фармако-
терапія, метаболізм лікарських засобів.

Резюме. У II частині частині лекції представлені пи-
тання особливостей метаболізму лікарських засобів у
дітей в періоді новонародженості.

Метаболізм лікарських засобів

Метаболізм лікарських засобів проходить переважно в печінці, а також, хоч і в меншій мірі, у нирках, легенях, стінці кишечника, міокарді та інших тканинах. За участі лігандів (Y-білків) відбувається зв'язування лікарської речовини у крові та її транспортування до гепатоцитів, де проходять подальші процеси біотрансформації. Оскільки у новонароджених, особливо недоношених дітей, активність лігандів, порівняно з дорослими, є низькою, цим, зокрема, пояснюють тривалу циркуляцію ліків у крові немовлят та знижену швидкість біотрансформації ліків. На першому етапі біотрансформації за участі цитохромів Р-450 та НАДФ-Р та деяких інших оксидаз відбувається окислювальне перетворення молекул лікарського засобу (окислювальне деметилування, деалкілування, декарбоксилювання, гідроксилювання, гідроліз), внаслідок чого зростає полярність молекул, знижується їх здатність розчинятись у жирах та надходити в тканини. Активність печінкових оксидазних систем Р-450 у новонароджених у перші тижні життя складає лише 50-70% від такої у дорослих. Так, реакції окиснення та гідроксилювання досягають зрілого рівня активності наприкінці другого місяця життя, реакції деалкілювання та гідролізу – наприкінці першого місяця. Швидкість дозрівання окремих біотрансформуючих систем також може бути різною, внаслідок чого уповільнюється трансформація окремих лікарських засобів, які метаболізуються за тим чи іншим шляхом. З незрілістю систем мікросомального окислення в організмі новонароджених пов'язують уповільнене перетворення у них вікасолу, аміназину, морфіну, мефенамової кислоти, тіопенталу, бутадіону, антипірину та ін. Наслідком уповільненої трансформації деяких ліків може бути більш тривалий їх фармакологічний ефект, а при повторному введенні – токсична дія.

Слід пам'ятати, що під дією цих же ферментних систем деякі речовини, у тому числі

ліки, можуть перетворюватись в активні метаболіти (наприклад N-оксиди та епоксиди), які можуть порушувати структурну цілісність клітинних мембран, пригнічувати або навіть блокувати активність деяких ферментів. До засобів, здатних перетворюватись в епоксиди відноситься більшість барбітуратів, карбамазепін, дифеніл. До N-оксидів здатні трансформуватись димедрол, фенамін, фенотіазини, триметоприм. З утворенням епоксидів внаслідок метаболізму диетилстільбестролу пов'язують тератогенну дію цього засобу при його призначенні під час вагітності.

Під час другої фази біотрансформації лікарських засобів відбувається їх кон'югація з залишками сірчаної, оцтової, глюкуронової кислот та деякими амінокислотами (глутатионом, гліцином та ін.). У порівнянні з дорослими, у новонароджених інтенсивність процесів кон'югації є меншою, через що лікарські засоби більш повільно елімінуються та мають більш тривалий період напіввиведення. Вміст глюкуронідів (на кілограм маси тіла) у новонароджених в цілому досягає рівня дорослих між третім і четвертим роком життя, причому існують відмінності для окремих форм глюкуронілтрансфераз, які переносять залишки глюкуронової кислоти на окремі речовини. Розвиток окремих систем, які приймають участь у цьому процесі, також відбувається неодноразово. Так, у новонароджених активність ферментної системи глюкуронілтрансферази, яка зв'язує парацетамол, складає лише третину від такої у дорослих, для діазепаму вона в 4 рази, а для ПАБК – у 3 рази нижча, ніж у дорослих. Метаболіти, які утворюються в процесі другої фази біотрансформації, як правило не мають фармакологічної активності, погано розчиняються в ліпідах і добре - у воді, отже здатні легко виводитись нирками, внаслідок чого із сечею виводиться більший відсоток лікарського засобу в незмінену вигляді. Оскільки основні процеси біотрансформації ліків проходять у печінці,

крім вікових особливостей активності ферментних систем в ній, на елімінацію ліків суттєво впливає і функціональний стан печінки, який, у свою чергу, залежить від стану гемодинаміки, ступеня кисневого голодування, характеру харчування, наявності вроджених аномалій жовчовивідних шляхів у немовляти та ін. Як правило, при патології печінки швидкість елімінації ліків знижується.

До того ж, при захворюваннях печінки страждає її білок- синтезуюча функція, знижується синтез альбумінів та їх вміст у крові, зменшується зв'язана фракція лікарського засобу в крові; відповідно зростає вміст його вільної фракції, що збільшує тривалість фармакологічного ефекту, а при повторному призначенні засобу може викликати токсичний ефект. На швидкість біотрансформації лікарських засобів у печінці можуть суттєво впливати і деякі лікарські препарати. Пригнічують функцію печінки такі антибіотики, як левоміцетин, еритроміцин, тетрациклін, ПАСК, індометацин тощо. Призначення на їх фоні інших засобів може збільшити тривалість перебування останніх в організмі, а, отже, легко викликати передозування, а для препаратів з невеликою широтою терапевтичної дії – токсичний ефект. У той же час деякі ліки, індуючи активність системи цитохромів Р-450 (фенобарбітал, бутадіон, амідопірин, кофеїн, теофілін, рифампіцин, хлордіазепоксид та ін.), прискорюють інактивацію ліків, отже концентрація лікарського засобу в крові буде нижчою, а терапевтичний ефект – меншим.

Екскреція лікарських засобів

Фармакокінетика лікарських засобів у періоді новонародженості в значній мірі залежить від особливостей процесів клубочкової фільтрації, канальцевої секреції та реабсорбції, які здійснюються в значно меншій мірі, ніж у дорослих. Швидкість клубочкової фільтрації у немовлят складає 30-40%, а у недоношених навіть 0,5% відповідного показника у дорослих, що обумовлено, зокрема, більш низьким кровопостачанням нирок, яке складає у них 5-6% замість 15-20 відсотків величини серцевого викиду в дорослих. Наприкінці першого тижня після народження функція нирок підвищується на 50% у порівнянні з її рівнем при народженні. Після третього тижня вона становить 50-60% рівня дорослої людини, а наприкінці першого року, у перерахунку на площу поверхні тіла, наближується до рівня дорослої людини. Будь-яка патологія, яка знижує кровопостачання та доставку до нирок кисню (дихальні розлади, серцева недостатність тощо) різко знижує екскреторну функцію нирок, а, отже, більш тривалим стає період напіввиведення ($T_{1/2}$) більшості лікарських засобів.

Канальцева секреція та реабсорбція у новонароджених є також значно нижчою, ніж у дорослих і досягає зрілості приблизно на 30-му тижні постнатального розвитку. Особливо виражено незрілість процесів канальцевої реабсорбції впливає на кінетику водорозчинних лікарських засобів у недоношених новонаро-

Таблиця 1

Період напіввиведення деяких ЛЗ у новонароджених та в дорослому віці

Лікарський засіб	Період напіввиведення ($T_{1/2}$), год	
	У новонароджених	У дорослих
Парацетамол	2,2–5,0	1,9–2,2
Діазепам	25–100	15–25
Дигоксин	60–70	30–60
Фенобарбітал	200	64–140
Фенітоїн	80	12–18
Саліцилати	4,5–11	10–15
Теофілін	24–36	3–90
Тіопентал-натрій	17,9	13,8–21,7
Кетаміну гідрохлорид	52,3 хв.	108 хв.
Тубокурарин	336 хв.	164 хв.
Фентаніл	11,1–294 хв.	1,13–129 хв.
Аміназин	24	4 і більше
Бензилпеніцилін	3,2	0,4–0,6
Ампіцилін	4,0	0,6–1,0

джених. Внаслідок інтенсивної секреції натрію та підвищеного виведення з організму води в таких дітей знижується об'єм позаклітинної рідини, внаслідок чого збільшується концентрація препарату в плазмі крові та позаклітинній рідині. Більш повільний процес фільтрації та канальцевої секреції призводить до накопичення більш високих концентрацій лікарських речовин у крові та більш тривалого їх виведення з організму. Цей процес дещо компенсується менш розвиненим процесом реабсорбції препарату в ниркових канальцях, що, у свою чергу, дещо збільшує виведення препарату з організму, але все ж таки це є недостатнім і переважна кількість лікарських засобів має більш тривалий період їх напіввиведення у новонароджених, ніж у дорослих.

Від функції нирок залежить швидкість виведення сульфаніламідів, серцевих глікозидів, нітрофуранів, аміназину, фенітоїну тощо. У випадку зниження ниркової фільтрації можлива кумуляція цих засобів з розвитком явищ їх передозування і навіть виникненням токсичних ефектів. Це особливо небезпечно для препаратів з невеликою терапевтичною широтою, коли навіть незначні зміни біотрансформації можуть призвести до накопичення в крові токсичних концентрацій лікарського засобу (теофілін, антибіотики-аміноглікозиди, серцеві глікозиди та ін.), тому, при можливості, доцільно проводити моніторинг їх концентрації в крові. До того ж, процеси елімінації ліків легко порушуються при змінах функцій серцево-судинної системи, печінки та нирок, які спостерігаються при багатьох патологічних процесах.

При використанні багатьох препаратів в неонатальному періоді обов'язково повинна враховуватись у новонародженого наявність та ступінь гіпербілірубінемії (як фізіологічної, так і викликані резус-конфліктною ситуацією). Деякі засоби (нітрофурані, саліцилати, сульфаніаміди, фуросемід, гідрокортизон, діазепам, дифеніл та ін.), витісняючи білірубін із його зв'язку з альбуміном, сприяють підвищенню рівня непрямого білірубину в крові і його переходу через гемато-енцефалічний бар'єр з подальшим токсичним ушкодженням структур головного мозку.

Слід звертати увагу і на здатність деяких лікарських засобів, при їх одночасному за-

стосуванні, взаємно впливати на процеси їх біотрансформації та елімінації з організму, внаслідок чого фармакокінетика кожного окремого засобу може суттєво змінюватись. Таку здатність мають фенобарбітал та пеніцилін, які індукують підвищення швидкості елімінації багатьох антибіотиків з сечею.

У новонароджених лікарські засоби найчастіше використовують шляхом їх парентерального введення, але це не виключає можливості і ентерального шляху їх використання. При цьому обов'язково слід приймати до уваги такий фактор як вплив характеру вигодовування на швидкість всмоктування засобу з шлунково-кишкового тракту. Для деяких водорозчинних препаратів (наприклад теофіліну) швидкість їх всмоктування при призначенні натще в три рази більша, ніж при застосуванні безпосередньо перед годуванням, що може суттєво вплинути як на швидкість настання, так і на ступінь та характер очікуваного фармакологічного ефекту.

Особливо важливим є врахування особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів при їх використанні у недоношених новонароджених, оскільки у них суттєво відрізняються процеси їх абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення. Так, у них більш висока, у порівнянні з доношеними, чутливість по пеніциліні, тетрацикліну, левоміцетину, сульфаніламідів, вікасолу, опіатів, серцевих глікозидів, зокрема діоксину. У недоношених, через низьку швидкість клубочкової фільтрації та канальцевої секреції більш повільним є виведення дігосину, нітрофуранів, фуросеміду, гіпотіазиду, спіронолактону. Так, період напіввиведення фуросеміду у таких дітей майже в 3 рази, а дігосину – в 2 довший, ніж у доношених. Зі збільшенням терміну гестації новонародженої дитини скорочується період напіввиведення гентаміцину, амікацину сульфату, тобраміцину, сизоміцину та ін.. В той же час, через вікові особливості дозрівання рецепторів біологічно активних речовин, недоношені виявляють низьку чутливість до атропіну, барбітуратів, нестероїдних протизапальних засобів, нейролептиків, деполаризуючих міорелаксантів, що також слід враховувати при призначенні таким дітям лікарських засобів.

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ.
ЧАСТЬ II. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

А.Г.Ципкун

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

Резюме. Во II части лекции представлены вопросы особенностей метаболизма лекарственных средств у детей в периоде новорожденности.

Ключевые слова: новорожденный, фармакотерапия, метаболизм лекарственных средств.

**PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY
AND CLINICAL PHARMACOLOGY IN
NEONATAL PERIOD
PART II. METABOLISM
OF MEDICINES**

A.G. Tzipkhun

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Peculiarities of pharmacotherapy and clinical pharmacology in neonatal period are presented in the second part of the lection.

Key words: newborn infant, pharmacotherapy, metabolism of medicines.