

УДК: 616-053.31:615.21/.26

О.І. Жданович, Т.К. Знаменська, Р.І. Жданович

## Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м.Київ

*У статті описані особливості фізіології новонароджених та недоношених дітей, які обумовлюють відмінності фармакокінетики та фармакодинаміки. Описані основні побічні реакції застосування лікарських засобів у цієї категорії пацієнтів.*

**Ключові слова:** новонароджені, недоношені, фармакотерапія, фармакодинаміка, фармакокінетика.

Ефективне і безпечне введення лікарського препарату новонародженим повинно базуватись на інтегрованих знаннях про розвиток, фізіологічні особливості дитини такого віку та фармакокінетику і фармакодинаміку конкретного препарату.

Неонатальний період — це час швидкого росту і розвитку, який характеризується незрілістю всіх органів і систем, а також цілим рядом одночасних функціональних, біохімічних і морфологічних змін, обумовлених переходом від внутрішньоутробного розвитку плода до позаутробного життя дитини.

Відмінності в стані систем, що реагують з лікарським препаратом і визначають його транспорт, метаболізм і виведення в різні періоди постнатального розвитку дитини, настільки істотні, що виключають будь-яку стандартизацію в тактиці фармакотерапії у дітей без врахування ступеня розвитку цих систем на даний віковий період. Крім того, необхідно враховувати, що маса тіла новонароджених варіює у дуже широкому діапазоні (від 500 до 5000 г). Особливо суттєві такі відмінності у недоношених дітей та тих, що перебігають з малою та екстремально малою масою тіла.

Проведення фармакотерапії в цьому періоді є непротим завданням, оскільки необхідно коригувати патологічні процеси, що протікають в організмі, який постійно змінюється.

Лікарі, які надають допомогу дітям перших місяців життя (особливо фахівці відділень реанімації та інтенсивної терапії для новонароджених), повинні знати особливості дії лікарських препаратів в цьому віці і вміти попереджати їх можливі побічні ефекти (небажані реакції).

Проблема адекватного призначення препаратів та раціонального їх дозування в неонатології пов'язана з тим, що 70–80 % ліків, що застосовуються у дітей, ніколи не проходили клінічних досліджень, а у новонароджених ця цифра сягає 90 %. Складність проведення клінічних досліджень у новонароджених викликана низкою етичних обмежень та медико-правових аспектів. Недарма вважається, що призначення більшості препаратів у дітей перебуває майже на рівні клінічного експерименту за участю одного обстеженого, але при цьому не накопичується і не узагальнюється інформація, що не дозволяє розширювати доказову базу для застосування лікарських засобів у неонатологічній практиці. У результаті поширилося використання препаратів у новонароджених «не за прямим призначенням» при відсутності достатньої інформації про безпечність, ефективність та дозування, що пов'язано з ризиком субтерапевтичної або супратарепевтичної відповіді.

Одним із шляхів вирішення проблеми дослідження безпечності та ефективності застосування лікарських засобів у новонароджених є моделювання фізіологічних особливостей їх організму або механізмів фармакокінетики.

При призначенні препаратів новонародженим необхідно враховувати наступне. По-перше, більшість органів і систем у цьому періоді проходять процес перебування, їх функції змінюються; по-друге, при патологічних процесах у недоношених дуже швидко змінюється функціональний стан органів, що беруть участь у засвоєнні і елімінації лікарських речовин, по-третє, відмінності в фармакодинаміці і фармакокінетиці не є односпрямованими для всіх препаратів.

Біозасвоєваність препарату (частка введеної всередину речовини, яка потрапляє в системний кровотік у не зміненій формі) залежить від хімічної структури препарату, рН в кишечнику, мікроциркуляції в слизовій, особливостей мікрофлори, прийому їжі.

Оскільки рН у шлунку у новонароджених, особливо недоношених, вище (середовище більш лужне), слабкі кислоти будуть всмоктуватися гірше, а слабкі луги — краще. Крім того, слід враховувати взаємодію препаратів з молоком. Більш часте годування призводить до того, що шлунок спорожняється не раніше, ніж за годину до наступного годування (на природному вигодовуванні випорожнення відбувається за 2–3 години). Препарати, отримані дитиною через 2 години і раніше після годування, контактуватимуть з молоком, утворюючи сполуки з кальцієм, білком і т.п.

Незрілість деяких ферментних систем у слизовій оболонці кишечника може сприяти всмоктуванню ліків. Враховуючи високу частоту порушення мікроциркуляції в кишечнику, особливо у недоношених та при різних патологічних станах, всмоктування більшості речовин з кишечника буде зниженим.

Розподіл речовини в організмі залежить від вмісту в ньому води та співвідношення інтра- й екстрацелюлярної рідини, від зв'язування препаратів з білками плазми, тропності препарату до певних органів і тканин (наприклад, від наявності рецепторів до препарату), проникності гістогематичних бар'єрів. У новонароджених значно збільшений вміст рідини в організмі та її позаклітинний вміст, ніж у людей старших вікових груп (рис. 1).

Наявність великого обсягу позаклітинної рідини (у недоношених новонароджених — 60 %, у доношених — 45%, у дітей 1 року — 25%, у дорослих — 20 %) і високої швидкості її добового обміну (у новонароджених — 60%, а у дорослих — 14%) сприяє легкому розподілу і швидкому виведенню гідрофільних препаратів, при цьому концентрація препарату в крові незначна. А при дегідратації дитини концентрація лікарського засобу в плазмі різко зростає і виникає небезпека токсичної дії. Цей факт потрібно враховувати при використанні водорозчинних засобів, особливо у недоношених дітей

У той же час, жиророзчинні засоби, до складу яких входять неіонізовані малополярні речовини, через низький рівень жирової тканини у недоношених (рис. 2), не можуть накопичуватись у підшкірній жировій тканині,

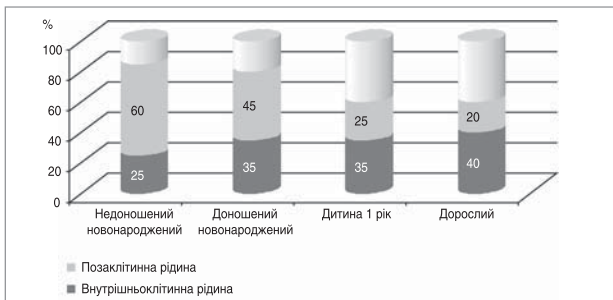


Рис. 1. Вміст та розподіл води в організмі людини залежно від віку

а отже їх концентрація у плазмі крові може бути значно вищою, ніж у доношених новонароджених чи дітей старшого віку, у яких вміст жирової тканини значно більший. У таблиці 1 наведені об'єми розподілу деяких гідрофільних та ліпофільних препаратів залежно від віку дітей (для водорозчинних — показники новонароджених перевищують значення у старших дітей майже в 2 рази, для жиророзчинних — навпаки зменшені у 2 рази), що ще раз ілюструє некоректність розрахунку дози простим перерахунком на кг маси тіла.

У новонароджених знижене співвідношення м'язової тканини до маси тіла (див. рис. 2). Зниження кровотоку скелетних м'язів та неефективність м'язових скорочень може знижувати темпи всмоктування у м'язових тканинах.

Велике значення в розподілі лікарських речовин має проникність гистогематичних бар'єрів, яка у більшості випадків у новонароджених вища. Особливо важлива висока проникність гематоенцефалічного бар'єру, яка суттєво змінюється при захворюваннях, характерних для новонароджених дітей (гіпоксія, гіпотермія та ін.), в основному в бік збільшення. Введення гіперосмолярних речовин також підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру, тому такі речовини слід вводити обережно, а у дітей з групи ризику по ураженню ЦНС, не вводити взагалі. Істотний вплив на проникність гематоенцефалічного бар'єру має рівень рН. Розвиток ацидозу сприяє проникненню в ЦНС слабких кислот.

Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру для ліпофільних лікарських засобів призводить до накопичення їх в тканинах головного мозку в більш високих концентраціях, ніж у дітей старшого віку, і прояву їх токсичного ефекту.

Певна частина ліків зв'язується з білками крові в основному, з альбумінами (ліки з кислим рН) і з альфа1-глобуліном (ліки з лужним рН). Розподілу піддається тільки незв'язана (вільна) фракція лікарського засобу, тому що комплекс з білком занадто великий для проходження через мембрани. Саме незв'язана частина відповідає за клінічні ефекти — як за основні, так і за небажані (побічні). Зв'язування препарату з білками плазми крові у новонароджених менше, ніж у дітей стар-

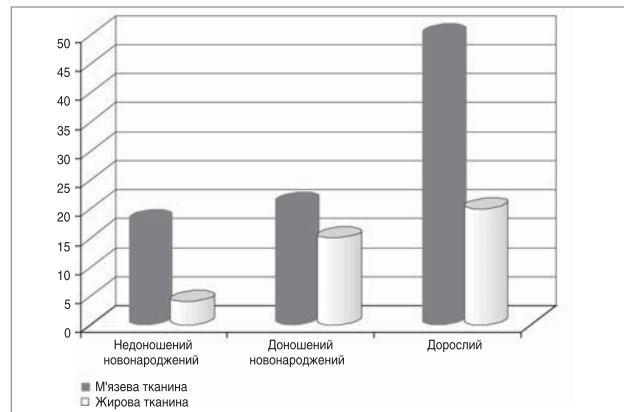


Рис. 2. Пропорції жирової та м'язової тканин у організмі новонароджених та дорослих, %

шого віку і дорослих через менший вміст білків в плазмі, наявність фетального альбуміну, що має свої особливості зв'язування з лікарським засобом і велику кількість вільних жирних кислот, що перешкоджають зв'язуванню з білками. Таким чином, лікарські препарати присутні у крові переважно у вільному вигляді, що збільшує ризик їх шкідливої дії.

Уремія, нефротичний синдром, ацидоз, недостатність білків у їжі зменшують зв'язування препаратів з білками плазми. Крім того самі лікарські засоби з високим показником спорідненості з білками плазми крові (вище 90%) можуть витіснити із зв'язку з білками ендogenous речовини (білірубін) і сприяти розвитку патологічних станів (білірубінової енцефалопатії).

Елімінація лікарської речовини з організму здійснюється шляхом біотрансформації, в основному в печінці, і виведення нирками. Біотрансформація на першому етапі здійснюється шляхом окислення, на другому — шляхом кон'югації. Система цитохрому Р-450, що здійснює окислення більшості речовин, має найбільшу активність у печінці.

У плода активність системи цитохрому Р-450 становить від 1/5 до 4/5 активності у дорослих. Причому найбільша його активність не в печінці, а в наднирниках. Ендogenous продукти у плода окислюються краще, ніж екзogenous. Активність глутатіонтрансферази — вище. Здатність ферментів біотрансформації до індукції у плода нижче. Ферменти кон'югації дозрівають не одночасно. До народження дитини швидкість окислення цитохромом Р-450, НАДФ і цитохромом С знижена порівняно з дорослим на половину, а концентрація цитохрому Р-450 нижча на 30%. Низька активність глюкуронілтрансферази призводить до зниження метаболізму таких препаратів, як адреналін, кофеїн, серцеві глікозиди, анальгін, парацетамол, вікасол.

У новонародженого, особливо у недоношеного, багато систем біотрансформації є незрілими і основну роль у виведенні медикаментів відіграють нирки.

Таблиця 1

Об'єми розподілу деяких гідрофільних та ліпофільних препаратів залежно від віку дітей, л/кг

Препарати	Екстремально недоношені	Недоношені	Доношені	Діти до 1 року	Діти старшого віку
Водорозчинні препарати					
Амікацин	0.7	0.65	0.5	0.4	0.35
Ванкоміцин	0.97	0.65	0.55	0.45	0.4
Парацетамол	0.7	0.65	0.6	0.5	0.5
Жиророзчинні препарати					
Пропрофол	-	3.14	3.7	6.4	7.1
Тіопентал	-	-	3.6	5.4	8.3

Таблиця 2

Препарати, що викликають побічні дії у недоношених дітей

Препарат	Патологія
Хлорамфенікол	«Сірий» синдром
Вітамін Е в / в	Асцит, шок
Бікарбонат натрію	Геморагії
Амфотерицин В	Анурії
Гепарин	Кровотечі
Аміноглікозиди	Глухота, нефротоксичність
Вітамін К	Жовтяниця
Фентаніл	Судоми, ригідність грудної клітини
Дексаметазон	Шлункові кровотечі, гіпертензія
Індометацин	Олігурія, гіпонатріємія, закриття боталової протоки

У здорового новонародженого виведення препаратів нирками знижене, особливо в період фізіологічної олігурії, що збільшує період напіввиведення препаратів, що екскретуються переважно нирками. За показниками кліренсу ендogenous креатиніну дітей перших днів життя можна порівняти до пацієнтів з нирковою недостатністю, що вимагає відповідної зміни режиму дозування деяких лікарських препаратів. Виведення ліків нирками у новонароджених у цілому повільніше через більш низьку, ніж у дорослих, клубочкову фільтрацію (по виділенню креатиніну — приблизно в 2 рази); меншу проникність базальної мембрани ниркових клубочків; внаслідок незавершеного розвитку ферментних систем, що забезпечують екскрецію в каналцях нирок ліків та їх метаболітів.

Побічні ефекти дії лікарських препаратів у новонароджених також можуть істотно відрізнятися, небажані явища більш рідкісні, ніж у дорослих, проте побічні реакції служать причиною припинення терапії у 50% пацієнтів і вимагають лікування в 1/3 випадків.

Ще в 1980 році І.В. Маркова і В.І. Калиничева виділяли групи препаратів:

- засоби, застосування яких у новонароджених не більш небезпечно, ніж в інших вікових групах (пеніциліни, макроліди, ністатин, кофеїн, фенobarбітал та ін.);
- лікарські засоби, що використовуються з обережністю (атропін, аміназин, амідопірин, серцеві глікозиди, амінофілін, гентаміцин, лінкоміцин);
- засоби, протипоказані новонародженим (хлорамфенікол, тетрациклін, канаміцин, мономіцин, налідикова кислота, сульфаніламіди, саліцилати, морфін і морфіноподібні анальгетики).

Найбільша кількість побічних ефектів спостерігається при застосуванні гідрокортизону (призначення гормональних препаратів у віці до 35 днів істотно підвищує ризик генералізованої кандидозної інфекції), теофіліну. Фуросемід підвищує ризик персистування відкритої артеріальної протоки, гіперкальціурії, вторинних порушень функцій паращитовидних залоз у новонароджених. У таблиці 2 наведені описані побічні дії лікарські препаратів у недоношених новонароджених.

Основні побічні реакції у новонароджених дітей: нефротоксичність, гематотоксичність та нейротоксичність.

**Нефротоксичність.** Антибактеріальні препарати є основною причиною захворювань нирок, викликаних застосуванням лікарських препаратів, у всіх вікових групах. Виділяють два механізми ушкодження — токсичний і імунологічний. У новонароджених проявляється насамперед токсичне ушкодження. В основному нефротоксичність оборотна, і ліквідується при припиненні терапії. Тим не менш, може виникнути гостра ниркова недостатність. Особливо це небезпечно для новонароджених з дуже низькою масою при народженні. Аміноглікозиди

в комбінації з ампіциліном або амоксициліном і ванкоміцином у комбінації з цефтазидимом широко застосовуються у відділеннях новонароджених. Однак, загальновідомо, що аміноглікозиди і ванкоміцин є найбільш, а пеніциліни, цефалоспорины та монобактами — менш нефротоксичними антибактеріальними препаратами.

**Гематотоксичність.** Мала активність відновлюючих ферментів в еритроцитах і наявність легко окислювального фетального гемоглобіну призводять до того, що ряд ліків викликає утворення метгемоглобіну і їх гемоліз у новонароджених. Використання таких препаратів як нітрофурані, вікасол, може спричинити розвиток гемолізу та метгемоглобінемії у новонароджених, що обумовлено високим вмістом у крові, особливо у недоношених, фетального гемоглобіну. Гемоліз еритроцитів спостерігається тільки під час прийому препарату і зазвичай швидко припиняється після його відміни.

Найбільш часто проявляють гематотоксичність деякі антибактеріальні препарати (пеніциліни 4, 5, 6 поколінь, хлорамфеніколи, оксозалідіони, глікопептиди, нітрофурані, сульфаніламіди), неселективні нестероїдні протизапальні засоби, деякі нейролептики.

**Нейротоксичність.** Кількість альбумінів у плазмі новонароджених менша, ніж у дорослих, при цьому багато лікарських засобів менш міцно зв'язуються білками і легше витісняються природними метаболітами, наприклад білірубіном. Збільшується вільна фракція білірубіну в крові з відповідним зростанням його токсичної дії. При гіпербілірубінемії новонароджених призначення лікарських засобів, з високим показником спорідненості з білками плазми крові (вище 90%), може стати причиною розвитку у дитини ядерної жовтяниці. Застосування для стимуляції синтезу сурфактанту у недоношених з синдромом дихальних розладів (СДР) амброксолу (80% — показник спорідненості), а також індометацину (99%) або ібупрофену (99%) для закриття боталової протоки може стати причиною розвитку ядерної жовтяниці і затримки психічного розвитку дітей.

Перспективними є фармакогенетичні дослідження, результати яких дозволять передбачити схильність до токсичності, резистентності різних лікарських препаратів.

Останніми роками широко проводяться дослідження можливостей застосування нанотехнологій при виробництві лікарських засобів, що особливо перспективно для неонатальної фармакології.

Не дивлячись на накопичені знання, проведення фармакотерапії у новонароджених, особливо у недоношених та дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла, лишається складним завданням, враховуючи особливості функціонування різних органів та систем організму цього періоду життя, а також дуже малу кількість клінічних досліджень у такого контингенту пацієнтів внаслідок обмеженої можливості їх проведення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Жданович О.І., Коломійченко Т.В. Основні проблеми сучасної неонатальної фармакотерапії // Современная педиатрия. — 2013. — № 6. — С.62—71.
2. Неонатология: национальное руководство / Под ред. академика РАМН Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 749 с.
3. Нечаев В.Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста. — М.: Практическая Медицина, 2009. — 127 с.
4. Allegaert K., van den Anker J., Naulaers G., et al. Determinants of drug metabolism in early neonatal life // Curr Clin Pharmacol. — 2007. — № 2(1). — P.23—29.
5. Allegaert K., van den Anker J., Tayman C., de Hoon J. Determinants of variability in clearance of exogenous compounds in neonates // Verh K Acad Geneeskd Belg. — 2009. — № 71(3). — P.42—64.
6. Allegaert K., Verbesselt R., Naulaers G. et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults // Acta Clin Belg. — 2008. — № 63. — P.16—24.
7. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology // Pediatric Anesthesia. — 2014. — № 24. — P.30—38.
8. Amin S.B., Harte T., Scholer L. et al. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants // Pediatrics. — 2009. — №124 (1). — P.211—217.
9. Anderson B.J., Allegaert K. The pharmacology of anaesthetics in the neonate // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. — 2010. — № 24. — P.419—431.
10. de Wildt S.N. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children // Expert Opin Drug Metab Toxicol. — 2011. — № 7. — P. 935—948.
11. Johnson T.N., Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2008. — № 47(1). — P.3—10.
12. Leeder J.S. Developmental pharmacogenetics: a general paradigm for application to neonatal pharmacology and toxicology // Clin Pharmacol Ther. — 2009. — № 86. — P.678—682.
13. Lutsar I., Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis // Curr Opin Infect Dis. — 2010. — № 23(3). — P.201—217.
14. McIntyre J., Choonara I. Drug toxicity in the neonate // Biol Neonate. — 2004. — № 86(4). — P.218—221.
15. Meakin G. Neuromuscular blocking drugs in infants and children // Cont Educ Anaesth Crit Care Pain. — 2007. — № 7. — P.143—147.
16. Rodriguez W., Selen A., Avant D. et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned // Pediatrics. — 2008. — № 121. — P.530—539.
17. Sistonen J., Madadi P., Ross C.J. et al. Prediction of codeine toxicity in infants and their mothers using a novel combination of maternal genetic markers // Clin Pharmacol Ther. — 2012. — № 91. — P.692—699.
18. Skinner A.V. Neonatal pharmacology // Anaesthesia and intensive care medicine. — 2012. — №3. — P.79—84
19. Smits A., Annaert P., Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: cross talk between developmental physiology and pharmacology // Handb Exp Pharmacol. — 2011. — № 205. — P.3—49.
20. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations // Int J Pharm. — 2013. — № 452(1—2). — P.8—13.
21. Staelens S., van den Driessche M., Barclay D. et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and extensively hydrolyzed formula // Clin Nutr. — 2008. — № 27(2). — P.264—268.
22. Sumpter A., Anderson B.J. Pediatric pharmacology in the first year of life // Curr Opin Anaesthesiol. — 2009. — № 22. — P.469—475
23. Tayman C., Rayyan M., Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size // J Pediatr Pharmacol Ther. — 2011. — № 16(3). — P.170—184.
24. Tzialla C., Borghesi A., Perotti G.F. et al. Use and misuse of antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2012. — № 25. — P.35—37.
25. Ward R.M., Kern S.E. Clinical trials in neonates: a therapeutic imperative // Clin Pharmacol Ther. — 2009. — № 86. — P.585—587.
26. Zaffanello M., Bassareo P.P., Cataldi L. et al. Long-term effects of neonatal drugs on the kidney // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2010. — № 23 (Suppl 3). — P.87—89.
27. Zhu R., Kiser J.J., Seifart H.I. et al. The pharmacogenetics of NAT2 enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid // J Clin Pharmacol. — 2012. — № 52. — P. 511—519.

### Особенности фармакотерапии у новорожденных и недоношенных детей

А.И. Жданович, Т.К. Знаменская, Р.И. Жданович

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г.Киев

В статье описаны особенности физиологии новорожденных и недоношенных детей, обуславливающие различия фармакокинетики и фармакодинамики. Описаны основные побочные реакции применения лекарственных средств в этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика

### Features pharmacotherapy for newborn and premature babies

O.I. Ghdanovich, T.K. Znamenskaya, R.I. Ghdanovich

State establishment «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

This article describes the features of the physiology of the newborn and premature babies, causing the differences of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Describes the main side effects of drug use in this category of patients.

**Key words:** newborn, premature, pharmacotherapy, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

### Сведения об авторах:

**Жданович Алексей Игоревич** — д.мед.н., вед. н. сотр. отделения неонатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-63-44; эл. адрес: alexgdanovich@gmail.com.

**Знаменская Татьяна Константиновна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения неонатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-32.

**Жданович Розалия Ильнуровна** — врач-реаниматолог отделения интенсивной терапии новорожденных ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-63-44.

Статья поступила в редакцию 02.09.2014 г.