

Педиатрические аспекты клинической фармакологии

☞ С.С. Постников, А.Н. Грацианская, П.А. Татаринов,
М.Н. Костылева, А.Е. Ермилин

Кафедра клинической фармакологии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

В статье рассматриваются особенности физиологического развития детей, которые наиболее ярко выражены в двух возрастных группах — раннем (до 3 лет) и подростковом периодах. Данные особенности находят свое отражение в своеобразии фармакодинамических эффектов и фармакокинетики лекарственных средств у этих детей. Описываются специфические проблемы подросткового периода, имеющие связь с клинической фармакологией.

Ключевые слова: клиническая фармакология, педиатрия, ранний возраст, подростковый период, фармакодинамика, фармакокинетика, побочные эффекты.

Общие положения

Трудности в лечении детей отчасти связаны с невозможностью точного прогнозирования действия того или иного препарата на развивающийся организм. Известно, что частота развития побочных эффектов у детей выше, чем у взрослых (8 и 5% соответственно) [1].

Главной особенностью развития ребенка является изменчивый, этапный характер роста, когда периоды относительно спокойного и равномерного развития сменяются периодами ускоренного развития. Период в педиатрии — это отрезок времени, в пределах которого особенности морфологии (органогенеза) и физиологических функций являются более или менее схожими [2]. В каждом периоде происходит генетически обусловленное созревание структур, которое обеспечивает особенности, характерные для соответствующего возраста, и определяет как своеобразие воздействия **лекарственного средства** (ЛС) на

организм ребенка (age-specific effect), так и особенности влияния детского организма на диспозицию ЛС (age-specific kinetic). Поэтому определение фармакокинетических параметров у детей может иметь значение только в течение короткого и конкретного периода времени.

Кроме того, маленькие дети неспособны словами охарактеризовать побочные эффекты ЛС или наступившее улучшение, лишая врача важной информации. Следовательно, взаимоотношения между системами организма, лечебным эффектом и сывороточной концентрацией ЛС у детей интерпретировать труднее, чем у взрослых. Поэтому отношение к ребенку как к уменьшенной копии взрослого не просто наивное, но и опасное заблуждение, если речь идет о фармакотерапии.

“Недетские” вопросы педиатрии

Различия в силе эффекта ЛС у детей обусловлены прежде всего незрелостью целевого органа и рецепторного аппарата. Например, β -адреномиметики, применяе-

мые для устранения бронхоспазма, почти не имеют эффекта у детей грудного возраста. До 8 лет (время окончательного формирования легких) чувствительность β_2 -рецепторов снижена, в то время как созревание медленных Са-каналов и α_1 -рецепторов заканчивается к 5 годам (феномен гетерохронии – разновременное созревание структур).

Другой фактор, который определяет фармакодинамические различия у детей и взрослых, – это различия в метаболизме ЛС. Известен целый ряд ЛС, которые у детей образуют метаболиты, либо не встречающиеся у взрослых, либо встречающиеся в более низких концентрациях. Эти метаболиты могут быть ответственны за некоторые терапевтические или токсические эффекты у детей: например, образование кофеина у новорожденных, получающих **теофиллин** (ТФ). Предполагается, что данный метаболит является причиной как основного, так и токсического эффекта ТФ у новорожденных. Образование метаболита позволяет объяснить, почему терапевтический эффект возможен при более низких концентрациях препарата. Другой метаболит, вызывающий озабоченность и даже тревогу, – это 4-й метаболит вальпроевой кислоты, который, по-видимому, ответственен за фатальную гепатотоксичность.

Число групп ЛС, применяемых у детей, ограничено: так, из 19 тыс. препаратов, зарегистрированных в России, разрешено к применению в педиатрии чуть более 1000 [3]. Однако педиатры часто вынуждены преодолевать возрастные ограничения, например, на антигипертензивные и противинфекционные средства. Зачастую у врачей просто нет другого выбора, и им приходится брать на себя немалую юридическую ответственность [4, 5].

Кроме того, детям требуется больше лекарственных форм, особенно жидких (сиропы, суспензии, капли), а также суппозитории и таблетки с ограниченным содержа-

нием активного вещества, поскольку существуют различия в дозировании и путях введения ЛС в зависимости от возраста. Еще одно требование к детским лекарственным формам – это возможность их совмещения с пищей (грудное молоко, искусственные смеси, детское питание), что является одним из важнейших условий приемлемости лечения для ребенка. При этом необходимо, чтобы при взаимодействии с пищей не нарушались кинетика ЛС и его фармакологический эффект. Так, кормление ограничивает всасывание эуфиллина при пероральном применении, что приводит к уменьшению концентрации препарата в крови. Вместе с тем у новорожденных и грудных детей существует особый путь поступления ЛС – грудное молоко матери и своеобразная лекарственная форма – препарат, растворенный в водной фазе молока или связанный с его ингредиентами.

Очень важный, но нелегкий вопрос – правильное дозирование ЛС у детей. Дело в том, что фармакокинетика большинства ЛС у детей различных возрастных групп не изучена, хотя следует признать, что на этом пути существуют объективные трудности, прежде всего этического характера. С одной стороны, непрерывность развития, а с другой стороны, возрастные “всплески” в отдельные периоды детства позволяют говорить лишь о временном и приблизительном характере возрастной фармакокинетической нормы. Кроме того, оценка многих показателей у детей производится не просто в привязке к возрасту (например, денситометрия), но и в соответствии с особенностями физического (тип, гармоничность, количество жировой клетчатки) и полового развития. Поэтому даже в пределах одного и того же возрастного периода могут быть значительные межиндивидуальные колебания.

Таким образом, не существует и не может существовать единого подхода к расчету дозы в разных возрастных группах детей [6]. Поэтому дети в большей степени,

чем взрослые, нуждаются в индивидуальном дозировании, в том числе с помощью терапевтического лекарственного мониторинга.

В силу этих причин предлагается несколько искусственное решение проблемы – создание формул для расчета дозы ЛС, учитывающих возраст, массу или поверхность тела ребенка. Однако назначение **на год жизни** – слишком общий показатель, малопригодный у новорожденных, у которых следует пользоваться специальными таблицами, а не формулами. Расчет дозы у детей других возрастных групп **на 1 кг массы тела** означает предпочтение жирорастворимым ЛС у тучных детей и водорастворимым – у детей с развитой мышечной тканью, поскольку мышечная ткань богата водой. С расчетом дозы на 1 кг массы тела у грудных детей, страдающих гипотрофией II–III степени, надо быть очень осторожным, поскольку у них имеется целый ряд нарушений фармакокинетики ЛС: из-за сниженной липолитической функции поджелудочной железы плохо всасываются жирорастворимые витамины, замедляется метаболизм и выведение ЛС. Расчет дозы ЛС на 1 кг массы тела у новорожденных и детей раннего возраста приводит к более низким концентрациям гидрофильных ЛС в плазме крови за счет большого количества внеклеточной жидкости. Это положение, по-видимому, не распространяется на липофильные ЛС.

Простое уменьшение дозы ЛС, которая требуется взрослому человеку, недопустимо, поскольку детям нужны более высокие дозы в пересчете на 1 кг массы тела. Более приемлемым мог бы стать **расчет на 1 м² поверхности тела**, как это делается для цитотоксических препаратов (циклофосфана и циклоспорина). Поверхность тела у старших детей более тесно соотносится со многими функциями (минутный объем, скорость клубочковой фильтрации, объем общей и экстрацеллюлярной жидкости), а также ростом и развитием тела и органов.

Однако классическая формула

$$D_{\text{реб}} = D_{\text{взр}} \times \frac{S_{\text{реб}}}{S_{\text{взр}}} \quad (1,73 \text{ м}^2 \text{ для } 70 \text{ кг})$$

это такое же уменьшение дозы ЛС, которая требуется взрослому человеку, только более усложненное. Поэтому совершенно справедливо положение о том, что дозы для детей надо изучать, а не выводить из формулы.

Если изучение качества жизни, в том числе связанного с лечением, у взрослых в России пока что набирает силу, то в педиатрии оно делает только первые шаги [7]. Из лучших побуждений, и прежде всего из жалости к ребенку, показания к лечению часто расширяются, что приводит к понижению порога требований к назначению ЛС. Особенно это относится к антибиотикам, которые часто назначаются при любом повышении температуры или для профилактики пневмоний при ОРВИ.

Факторы, определяющие всасывание, распределение и элиминацию ЛС, подвергаются значительным изменениям в процессе биологического созревания ребенка. Эти изменения могут определять терапевтическую тактику. Наиболее отчетливо клиничко-фармакологические особенности ЛС у детей представлены в двух возрастных группах: дети раннего возраста и подростки.

Клиничко-фармакологические особенности применения ЛС у детей раннего возраста

Всасывание – это движение ЛС от места введения до системного кровотока. У детей раннего возраста этот путь усложняется целым рядом возрастных особенностей. При рождении рН желудка составляет 8, и только к 2–3 годам рН достигает 1,5–2,5, как у взрослых. Более щелочная среда желудка облегчает всасывание кислотоллабильных ЛС, таких как эритромицин и пенициллин G, и уменьшает всасывание ЛС,

являющихся слабыми кислотами, например барбитуратов (у новорожденных биодоступность 40%, у взрослых – 75%). Вместе с тем рН желудка у грудных детей – величина весьма вариабельная, которая зависит от характера питания (более кислая среда на искусственном вскармливании), инфекции, асфиксии.

Двигательная активность **желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**, определяющая продолжительность контакта ЛС со слизистой и полноту всасывания, – нерегулярная и малопредсказуемая, поэтому можно говорить только о некоторых тенденциях. Так, в норме время опорожнения желудка у новорожденных больше, чем у старших детей, и увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, травмах **центральной нервной системы (ЦНС)**, гипотиреозе, пилороспазме или применении некоторых ЛС (атропин, антигистаминные препараты, наркотические анальгетики). Для новорожденных и детей грудного возраста характерна ускоренная моторика кишечника, что влияет на всасывание медленно-растворимых и медленновысвобождающихся ЛС.

Ухудшение всасывания ЛС у новорожденных может быть связано не только с ускоренным транзитом ЛС по ЖКТ и уменьшением времени контакта со слизистой, но и существованием на поверхности слизистой оболочки кишечника слоя связанной воды, контролирующей скорость активного и пассивного всасывания веществ. Считается, что толщина этого слоя у новорожденных и грудных детей больше, чем в последующие возрастные периоды (0,75 и 0,60 мкм соответственно).

Кроме того, у новорожденных (особенно недоношенных) недостаточно развиты ферментные системы в слизистой оболочке кишечника, участвующие в активном транспорте, например, витаминов А и В₂, что является причиной их замедленного и меньшего всасывания. Вместе с тем исследования, проведенные с дигоксином и фе-

нобарбиталом, свидетельствуют о том, что процессы как пассивного, так и активного транспорта ЛС в кишечнике созревают примерно к 4-му месяцу жизни [8]. Двигательная активность кишечника также созревает на протяжении раннего периода детства; при этом увеличивается частота, амплитуда и продолжительность его сокращений.

Ряд других особенностей ЖКТ детей раннего возраста – площадь поверхности кишечника и его длина, изменения в мезентериальном кровотоке, происходящие в неонатальном периоде, состояние кишечной микрофлоры – также могут влиять на скорость и полноту всасывания ЛС, что показано на примере дигоксина.

Ректальный способ введения ЛС у грудных детей хотя и удобен, но ненадежен. Во-первых, всасывающая поверхность прямой кишки меньше, чем поверхность желудка и тонкого кишечника. Во-вторых, продолжительность контакта ЛС со слизистой у грудных детей короче вследствие ослабляющего эффекта суппозитория или ЛС, вводимых в виде клизмы, с чем связаны значительные колебания сывороточных концентраций ЛС. Это продемонстрировано для суппозитория с эритромицином и ацетаминофеном. В-третьих, щелочная среда прямой кишки (рН 7,3–7,6) облегчает всасывание только оснований. Вместе с тем ректальное применение диазепама для снятия судорог эффективно, так как его концентрация в крови сопоставима с концентрацией при внутривенном введении, а противосудорожный эффект сохраняется от 1 до 3 ч [9].

Нанесение ЛС на кожу ребенка используется для устранения воспаления (контактный, пеленочный, атопический дерматит), инфекции (стрептодермия, стафилодермия). Однако кожа новорожденных (особенно недоношенных) и детей грудного возраста отличается неразвитостью рогового слоя, обильным кровоснабжением и тонким подкожно-жировым слоем, кото-

рый почти полностью отсутствует у недоношенных детей. Кроме того, отношение площади поверхности тела к массе тела у новорожденных больше, чем у взрослых. Поэтому многие сильнодействующие ЛС, наносимые на кожу новорожденных, иногда оказывают системный эффект драматического характера. Так, при использовании глюкокортикостероидов (особенно фторированных) может развиваться супрессия надпочечников, при применении раствора йода — торможение секреции гормонов щитовидной железы, а при использовании присыпок, содержащих борную кислоту, — острая почечная недостаточность со смертельным исходом [10]. Но эти же особенности кожи новорожденных могут быть использованы и для проведения системной терапии. Например, при нанесении на кожу недоношенных детей (гестационный возраст 26–30 нед) в возрасте 1–20 дней геля с ТФ концентрация препарата в крови 4–12 мг/л сохранялась более 72 ч [11].

Ни подкожные, ни внутримышечные инъекции не должны применяться у детей раннего возраста с гипотрофией III степени, нарушением дыхания и особенно гемодинамики (при исходно низкой сократительной способности мышц), так как при этом происходит нарушение всасывания веществ из места введения с формированием депо и в плазме крови не возникает необходимой концентрации. После нормализации кровообращения ЛС из депо может всосаться, создавая высокие концентрации и приводя к интоксикации [12].

Распределение — это движение ЛС из системного кровотока в органы, ткани, клетки, биологические жидкости. Этот процесс регулирует концентрацию ЛС в месте действия и определяется несколькими факторами, наиболее важными из которых являются: состав тканей, уровень протеинемии и проницаемость специфических мембран.

У новорожденных в организме больше жидкости, чем у взрослых; при этом внеклеточная жидкость составляет до 40%.

В 1-й год жизни это значение снижается до 25–30%, а в подростковом периоде — до 20%. Различия наблюдаются также между доношенными и недоношенными детьми (70 и 85% жидкости от массы тела соответственно). Кроме того, у недоношенных детей жировой ткани меньше, чем у доношенных (3–12 и 12–25% соответственно), отсюда меньший аффинитет к липофильным ЛС и больший объем распределения для водорастворимых ЛС [10].

Степень связывания ЛС с белками у новорожденных и детей раннего возраста снижена. Это обусловлено тем, что места связывания заняты эндогенными лигандами (гормоны, билирубин). Еще одной причиной является возрастная гипоальбуминемия (<35 г/л у детей раннего возраста и 45 г/л у подростков), которая усугубляется при гипоксии и ацидозе вследствие снижения функции печени. Кроме того, в плазме крови новорожденных какое-то время циркулирует фетальный альбумин, качественно и количественно уступающий зрелому альбумину. Усиление липолиза в 1-ю неделю жизни приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, препятствующих связыванию с белками многих веществ. Следовательно, у новорожденных большая доля ЛС будет находиться в свободной форме, поэтому ЛС может легко диффундировать с усилением эффекта, как это показано на примере салицилатов, ампициллина и дигоксина. Однако в связи с меньшей мышечной массой — основной тканью для распределения дигоксина — концентрация препарата в плазме крови оказалась выше у новорожденных, чем у старших детей, что требует уменьшения дозы для предотвращения развития побочных эффектов.

У недоношенных детей и детей с гипотрофией жировая ткань составляет незначительную часть массы тела, вследствие чего у таких детей отмечается дефицит важного резервуара жирорастворимых ЛС. Данный факт имеет значение для некото-

рых стеролов, таких как витамин D и его метаболиты.

Следует отметить, что ЛС может связаться не только с плазменными белками, но и с форменными элементами крови. Для эритроцитов новорожденных и грудных детей первых месяцев жизни характерна низкая активность восстанавливающих ферментов, в частности метгемоглобинредуктазы. Кроме того, они содержат легкоокисляющийся фетальный гемоглобин. Ошибочное применение сульфонамидов легко вызывает метгемоглобинемию, а производные анилина, в том числе фенацетин и парацетамол, и большие дозы викасола – гемолиз.

У новорожденных и грудных детей гистогематические барьеры, особенно **гематоэнцефалический барьер** (ГЭБ), более проницаемы даже для тех ЛС, которые плохо растворимы в жирах, причем “проходимость” ГЭБ увеличивается в условиях острой или хронической гипоксии, а также при ацидозе, как показано на примере салицилатов [13]. Следует отметить, что масса головного мозга и печени у детей раннего возраста относительно больше и, следовательно, салицилаты будут оказывать у них более выраженный токсический эффект. Не это ли является основой синдрома Рейе? Хотя большая часть ЛС проникает в ткани из крови путем пассивной диффузии по градиенту концентрации, функционирование специфических транспортеров может вносить определенный вклад в проникновение некоторых ЛС в органы-мишени. Одним из таких транспортеров является Р-гликопротеин, принадлежащий к так называемому АТФ-связывающему кассетному семейству переносчиков, которое функционирует как насос, выкачивая ЛС из клеток. Например, Р-гликопротеин эндотелиоцитов ГЭБ именно таким образом препятствует проникновению ЛС в ЦНС. Однако уровень экспрессии этого переносчика у новорожденных ниже, чем у взрослых [8]. Среди других факторов, способных повлиять на проникновение ЛС в ЦНС, следует отме-

тить усиление мозгового кровотока у новорожденных и детей раннего возраста, а также увеличение плотности пор ГЭБ.

Элиминация, третья, заключительная фаза фармакокинетики, представляет собой удаление ЛС из организма и осуществляется, главным образом, двумя органами – печенью и почками.

Биотрансформация (БТ) ЛС в печени детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни, отличается от таковой у взрослых как в качественном, так и в количественном отношении. Прежде всего, печень новорожденных меньше извлекает ЛС из кровеносного русла и меньше задерживает его в своих клетках. Это связано со сниженной активностью специфических цитозольных белков лигандинов.

После захвата ЛС гепатоцитом начинается его БТ, которая протекает в два этапа. Первый этап осуществляется чаще всего с помощью окисления системой изоферментов цитохрома Р450, экспрессия которых меняется в процессе развития ребенка. Разные изоформы цитохрома созревают неодновременно. В печени плода преобладает изофермент 3А7, который способен детоксифицировать такие соединения, как дегидроэпиандростерон-сульфат и производные ретиноевой кислоты. Экспрессия этого фермента достигает максимального уровня в неонатальном периоде, а затем постепенно снижается до нормальных значений. Однако изофермент 3А4 (макролиды, антимикотики, глюкокортикостероиды и др.) не определяется у плода и набирает силу начиная с 1-й недели постнатального периода [14].

Экспрессия изофермента 1А2, метаболизирующего кофеин и ТФ, которые нередко назначают новорожденным и детям раннего возраста, такова, что время элиминации кофеина у детей уже в 4 мес приближается к значению взрослых, а скорость выведения ТФ у детей 6-месячного возраста может даже превосходить аналогичный показатель у взрослых [8].

Разновременность созревания ферментов ведет к тому, что образующиеся из ряда ЛС при их длительном применении токсические метаболиты-эпоксиды (дифенин, фенобарбитал) и азотосодержащие оксиды (димедрол, триметоприм) при незрелости обезвреживающих систем (детоксицирующего изофермента 3А4) способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, вызывать аллергические реакции, канцерогенез и мутагенез [15].

Второй этап биотрансформации ЛС — образование конъюгатов, парных соединений (фармакологически неактивных) с остатками различных кислот и других соединений. При этом созревание ферментных систем, участвующих в этих процессах (как и ферментов I фазы), происходит также разновременно.

Сульфатация (связь с серной кислотой) осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка, что было показано на примере парацетамола, неизменная фракция которого у детей неонатального периода почти такая же (3%), как и у взрослых (2%). Высокий уровень сульфатации у новорожденных в известной мере компенсирует недостаточную активность изоферментов 1А2 и 2Е1, метаболизирующих парацетамол у взрослых, и низкий уровень глюкуронизации, который достигает нужных значений к концу 2-го месяца жизни. У новорожденных также высока активность глутатионтрансферазы, что позволяет поддерживать активность всей системы БТ на достаточном уровне [14, 15].

Следует отметить, что у новорожденных соотношение массы печени и массы тела в 2 раза больше, чем у взрослых. Это является другой формой компенсации незрелости некоторых ферментных систем, т.е. недостаточная активность ферментов, по-видимому, компенсируется их количеством.

Также надо иметь в виду, что существует целый ряд ЛС, которые могут оказывать существенное влияние на процессы БТ в печени, угнетая (ципрофлоксацин, эритро-

мицин, итраконазол, хинидин) или стимулируя их (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин).

Экскреция. Лекарственные средства могут элиминироваться из организма через кожу, респираторный тракт, билиарную систему, хотя основным путем является ренальная экскреция. Почки удаляют как метаболизированные, так и неметаболизированные препараты. Особенно велика доля последних у новорожденных вследствие недостаточной метаболической активности печени. Следовательно, почечная недостаточность вследствие незрелости или болезни почек, а также асфиксии может вызывать значительные изменения в скорости удаления ЛС из организма; при этом происходит пролонгация действия ЛС, что усиливает его органныю или общую токсичность. В связи с этим часто требуется снижение дозы ЛС или увеличение интервалов между его введениями. Выведение ЛС и их метаболитов почками осуществляется с помощью трех механизмов: фильтрации в клубочках, активной секреции и реабсорбции в канальцах.

Гломерулярная фильтрация у новорожденных составляет 30–40%, а тубулярная секреция — 20–30% от величин у взрослых (относительно площади поверхности тела). Заметный прирост функции происходит в первые 7 дней после рождения: скорость клубочковой фильтрации к концу перинатального периода составляет уже 50% от таковой у взрослых, а к концу года — 100%. Взрослый уровень канальцевой секреции у доношенных детей достигается в возрасте 7 мес [10]. Поэтому клиренс ЛС, который в первую очередь зависит от элиминационной способности почек, у новорожденных значительно снижен. Например, клиренс пенициллина у недоношенных детей составляет всего 17% от взрослых значений (относительно площади поверхности тела). Снижение скорости почечного клиренса у новорожденных наблюдается и для полусинтетических дериватов пеницилли-

на – оксациллина, ампициллина, а также нитрофуранов, гликопептидов и аминокликозидов. Однако ожидаемый нефротоксический эффект последних встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у старших детей. Для этого существует несколько объяснений: 1) у новорожденных выше индекс “отношение почечного объема к объему тела”; 2) у новорожденных происходит меньший захват антибиотиков проксимальными канальцами из-за неполного созревания; 3) незрелые почки менее чувствительны к токсическому воздействию антибиотиков [16].

Снижение фильтрации в клубочках и секреции в канальцах у новорожденных приводит к увеличению периода полувыведения фуросемида более чем в 10 раз по сравнению с показателями у взрослых (7,7–13,4 и 0,5–0,85 ч соответственно). Медленное накопление и выведение фуросемида, с одной стороны, замедляет наступление диуретического эффекта, а с другой стороны, увеличивает его длительность. Поэтому при повторных введениях этого диуретика необходимо соблюдать осторожность вследствие возможной кумуляции и способности фуросемида вытеснять билирубин из связи с белком с возможной пролонгацией или усилением имеющейся желтухи. Вместе с тем известно, что некоторые ЛС (фенобарбитал, этакриновая кислота, витамин В₆, фолиевая кислота) способны ускорить созревание транспортных систем почек.

Реабсорбция осуществляется преимущественно в проксимальных канальцах. У грудных детей моча чаще кислая, поэтому кислореагирующие ЛС у них легче реабсорбируются, а основания выводятся несколько быстрее. Изменяя pH мочи путем ее подкисления (аскорбиновая кислота) или подщелачивания (сода, минеральная вода), можно добиться увеличения выведения соответствующих ЛС. Так, после подщелачивания мочи выведение фенобарбитала и салицилатов возрастает в не-

сколько раз, что можно использовать при отравлении этими препаратами [17].

Общий вывод из оценки состояния почечной функции у новорожденных состоит в том, что ЛС, элиминирующиеся преимущественно ренальным путем, должны вводиться реже или в меньшей дозе. Например, тобрамицин, экскретирующийся главным образом посредством клубочковой фильтрации, должен вводиться с интервалом 36–48 ч у недоношенных детей и до 24 ч у доношенных детей [8].

Клинико-фармакологические особенности пубертатного периода

Подростковый возраст – это переход между детством и взрослой жизнью. Физиологически он определяется как начало и завершение полового развития (пубертат). В это время происходят значительные изменения антропометрических показателей, включая ростовой спурт, изменения психосексуального поведения при сохраняющейся юридической и социальной незрелости. Пубертат – период выраженного полового диморфизма во всех его проявлениях. С клинико-фармакологической точки зрения этот период характеризуется тем, что фармакодинамика и фармакокинетика из детских становятся взрослыми, хотя это происходит с разной скоростью у девочек и мальчиков, иногда еще до наступления физических признаков пубертата. Если в среднем вторичные половые признаки появляются у девочек в 10,3 года, а у мальчиков в 12 лет, то дозы, например, карбамазепина у девочек 8–9 лет должны быть меньше, чем у мальчиков той же возрастной группы, вследствие более низкого клиренса этого препарата у девочек [18, 19].

В подходах к дозированию ЛС в этот период многое связано с изменением объема крови и внеклеточной жидкости, возросшими возможностями печеночного метаболизма, появлением высокого уровня

циркулирующих гормонов, созреванием почечной функции.

Физиологические изменения во время пубертата, которые могут повлиять на фармакокинетику ЛС

Изменение размеров тела

Пубертатный “скачок” — это не только ускорение линейного роста, но и удвоение массы тела за счет разных тканей: мышечной у мальчиков и жировой у девочек. При этом содержание жира у девочек в пубертате в среднем примерно в 2 раза больше, чем у мальчиков. Вследствие этого жирорастворимые ЛС у девочек будут иметь больший объем распределения, чем у мальчиков, и девочкам будут требоваться большие дозы для поддержания терапевтической концентрации [20].

Вследствие интенсивного линейного роста и увеличения мышечной массы в пубертатный период возникает повышенная потребность в железе, причем у девочек — в сочетании с повышенными кровопотерями из-за наступления менархе, а у подростков, занимающихся спортом, — с повышенным разрушением эритроцитов [21].

До конца пубертатного периода накапливается примерно 86% пика костной массы. Отсюда повышенная потребность в препаратах, способствующих этому процессу, особенно у девочек-подростков. Считается, что сенильная остеопения, как и многие другие болезни взрослых, берет свое начало в детском возрасте.

Изменения метаболизма ЛС в печени и других органах

На молекулярном уровне выбросы гормонов в пубертатном возрасте могут изменять активность ферментов, метаболизирующих ЛС, прежде всего в печени. Поскольку скорость полового созревания у мальчиков и девочек различна, то изменения в БТ ЛС будут происходить в разное время.

Деметилирование кофеина у девочек-подростков уже в стадии II по Таннеру ниже, чем у взрослых, в то время как у юншей это происходит только в стадии IV–V, что отражает половые различия в онтогенезе изофермента 1A2 цитохрома P450 [8]. Явления полового диморфизма видны и на примере кинетики карбамазепина: клиренс этого антиконвульсанта у девочек 9–15 лет равен аналогичному показателю взрослых, а у мальчиков этого возраста он всё еще остается на прежнем уровне — детей младшей возрастной группы [19].

Изменения, происходящие у подростков в метаболизме ксенобиотиков, носят не только количественный, но и качественный характер. Так, гепатотоксичность изо니아зида, открытая сначала у взрослых, теперь обнаружена и у подростков. Возможно, это связано со своеобразием его БТ — образованием токсического метаболита ацетилгидразина, который затем ковалентно связывается с макромолекулами печеночных клеток.

Изменения в экскреции ЛС

В пубертате изменения в почечной экскреции происходят главным образом вследствие старта циклических гормональных изменений, особенно у девушек. Клубочковая фильтрация, которая нарастает на протяжении всего детства, достигает в пубертате взрослого уровня. Элонгация нефрона, которая также происходит в течение всего детства вместе с соматическим ростом, в пубертате прекращается. Поэтому назначение ЛС, выводимых преимущественно почками, у подростков можно делать, за редкими исключениями, без оглядки на возраст. Например, период полувыведения цефепима у детей в возрасте от 2 мес до 16 лет составляет 1,7 ч, у взрослых — 2,2 ч, а выведение с мочой в неизменном виде — 72 и 85% соответственно [22].

Специфические проблемы применения ЛС у подростков

Проблема комплаентности особенно остра в этом возрасте из-за протестной психологии подростков. Кроме того, в пубертате происходит достаточно четкое деление на плацебореакторов и плацебонереакторов. Формирование фармакофобии и отказ от лечения, например глюкокортикостероидами, часто обусловлены чрезмерной озабоченностью подростков своим внешним видом и ориентацией на мнение сверстников. Именно на подростковый период приходится пик синдрома дисморфомании.

Спорт во всем мире стремительно молодеет. Наиболее значимые ближайшие последствия у юных спортсменов при использовании фармакоподдержки анаболическими стероидами — преждевременное закрытие зон роста, а также акне, гирсутизм, мутация голоса, гинекомастия (конверсия андрогенов в эстрогены), а в более отдаленном будущем — нарушение половой функции и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Также следует отметить тенденцию к раннему началу половой жизни, что приводит к появлению в арсенале педиатров нового класса ЛС — пероральных контрацептивов. Применение этих ЛС приводит к гематологическим последствиям из-за развивающегося дефицита фолатов, значительному повышению уровня липопротеинов высокой плотности и удлинению периода полувыведения витамина D, повышению риска раз-

вития тромбоэмболии легочной артерии и опухолевых заболеваний.

В подростковом возрасте начинается приобщение к новому классу индукторов и ингибиторов ЛС, как разрешенных (табак, алкоголь), так и запрещенных (психостимуляторы, галлюциногены, наркотики). С внутривенным введением последних связаны “новые” болезни подростков — СПИД, гепатит С.

Проблема, которая также имеет глобальный характер, — это высокая частота суицидов у подростков; при этом 80% отравлений связано с применением психотропных средств [23]. Суицидальные попытки, как правило, незавершенные и являются средством манипулирования родителями.

В заключение хочется сказать, что хотя детская клиническая фармакология и переживает некоторый подъем, она находится только в начале своего развития, которое не может быть легким в силу целого ряда объективных причин, перечисленных в этой статье. Главная из этих причин сводится к тому, что взросление, продолжающееся календарно до 18 лет, не просто растянуто во времени: оно вобрало в себя около 10 периодов со своей морфофункциональной и психологической спецификой, определяющей особенности изучения и применения ЛС.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Pediatric Aspects of Clinical Pharmacology

S.S. Postnikov, A.N. Gratsianskaya, P.A. Tatarinov, M.N. Kostyleva, and A.E. Ermilin

The article deals with features of children's development that are more pronounced in infants, toddlers, and adolescents. The features influence pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs in such children. The authors describe some problems of adolescence that are associated with clinical pharmacology.

Key words: clinical pharmacology, pediatrics, infants, toddlers, adolescents, pharmacodynamics, pharmacokinetics, side effects.