

Альтернативные методы введения лекарственных средств: преимущества и недостатки (по материалам Американской академии педиатрии)

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ ДОСТИГНУТ СУЩЕСТВЕННЫЙ ПРОГРЕСС В ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС). НАШЕ ПОНИМАНИЕ О ТОМ, КАК ЛС ПРОНИКАЮТ В ТКАНИ, ВОЗРОСЛО. ЭТО ПОЗВОЛЯЕТ УЛУЧШИТЬ СОБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА И КОНТРОЛЬ ЗА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ. ВВЕДЕНИЕ ЛС ЧЕРЕЗ КОЖУ ИЛИ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ОБЛАДАЕТ РЯДОМ ПРЕИМУЩЕСТВ, В ЧАСТНОСТИ, ОНО ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗБОЛЕЗНЕННО И ПОЗВОЛЯЕТ ОБЕСПЕЧИТЬ ГИБКИЙ ПОДХОД В РАЗНООБРАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ, ВПЛОТЬ ДО ИСКЛЮЧЕНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ДОСТУПА, ЧТО ОСОБЕННО ВАЖНО У ДЕТЕЙ. ДАННЫЙ ОБЗОР ПОСВЯЩЁН ПРЕИМУЩЕСТВАМ И НЕДОСТАТКАМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ВВЕДЕНИЯ ЛС. БОЛЬШОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС В ПЕДИАТРИИ, ОСОБЕННО ФАКТОРАМ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИМ К РАЗВИТИЮ ПОБОЧНЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ФАРМАКОКИНЕТИКА, ФАРМАКОДИНАМИКА, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕТИ.

ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Разработка альтернативных методов введения ЛС помогает разрешить ряд специфических проблем. Введение ЛС через кожу или слизистые оболочки обеспечивает быстрое начало действия, относительно надёжность и отсутствие дискомфорта у пациентов. В настоящее время в различных клинических ситуациях через кожу, слизистые оболочки полости рта, носа и трахеи, а также ректально вводят седативные, наркотические и другие ЛС. Появление сообщений о нетрадиционных [то есть не получивших одобрения FDA (Комиссии по применению продуктов питания и лекарств США) на данный момент] способах применения ЛС отражает попытки практических врачей найти лучшие, более надёжные и менее болезненные методы введения ЛС. Тем не менее необходима особая осторожность, поскольку без соответствующих контролируемых испытаний в детской популяции потенциальная опасность этих методов введения не может быть адекватно исследована и они так и останутся «официально не рекомендуемыми» (off-label). Этот вопрос очень важен, поскольку детей часто не включают в исследования, организованные фармацевтическими компаниями для получения санкции FDA на применение ЛС. В результате получаемая информация не полная. Важный нюанс может быть не обнаружен при исследовании маленькой серии пациентов в каком-либо учреждении, но позднее станет очевидным при более широком использовании ЛС. Для одобрения новых ЛС правила FDA в настоящее время предусматривают определение возможности их потенциального применения у детей,

и одобрение не может быть получено, если исследования в детской популяции не проводили. Тем не менее это не решает проблему для ранее одобренных ЛС или новых методов их введения.

При внедрении новых методов введения ЛС жизненно важно, чтобы врач располагал информацией о фармакологическом действии применяемого препарата и его фармакокинетических и фармакодинамических особенностях у детей.

МЕХАНИЗМЫ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ

Некоторые ЛС можно вводить через кожу (трансдермально). Всасывание ЛС через кожу существенно изменяет его фармакодинамику и зависит от ряда факторов, включая следующие.

- ◆ Место введения.
- ◆ Плотность и целостность кожных покровов.
- ◆ Размер молекулы ЛС.
- ◆ Проницаемость мембраны трансдермальными лекарственными формами.
- ◆ Влажность кожи.
- ◆ pH ЛС.
- ◆ Метаболизм ЛС микрофлорой кожи.
- ◆ Липофильность.
- ◆ Накопление ЛС в коже.
- ◆ Изменения кровотока в коже из-за компонентов ЛС и температуры тела.

Alternative Routes of Drug Administration: Advantages and Disadvantages (Subject Review of American Academy of Pediatrics)

DURING THE PAST 20 YEARS, ADVANCES IN DRUG FORMULATIONS AND INNOVATIVE ROUTES OF ADMINISTRATION HAVE BEEN MADE. OUR UNDERSTANDING OF DRUG TRANSPORT ACROSS TISSUES HAS INCREASED. THESE CHANGES HAVE OFTEN RESULTED IN IMPROVED PATIENT ADHERENCE TO THE THERAPEUTIC REGIMEN AND PHARMACOLOGIC RESPONSE. THE ADMINISTRATION OF DRUGS BY TRANSDERMAL OR TRANSMUCOSAL ROUTES OFFERS THE ADVANTAGE OF BEING RELATIVELY PAINLESS. ALSO, THE POTENTIAL FOR GREATER FLEXIBILITY IN A VARIETY OF CLINICAL SITUATIONS EXISTS, OFTEN PRECLUDING THE NEED TO ESTABLISH INTRAVENOUS ACCESS, WHICH IS A PARTICULAR BENEFIT FOR CHILDREN. THIS STATEMENT FOCUSES ON THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ALTERNATIVE ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION. ISSUES OF PARTICULAR IMPORTANCE IN THE CARE OF PEDIATRIC PATIENTS, ESPECIALLY FACTORS THAT COULD LEAD TO DRUG-RELATED TOXICITY OR ADVERSE RESPONSES, ARE EMPHASIZED.

KEY WORDS: DRUG FORMULATION, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, DRUG, CHILDREN.

Риск токсического воздействия ЛС и сложность дозирования — основные проблемы почти для всех трансдермальных лекарственных форм, особенно у детей, поскольку плотность кожи и кровотока в ней изменяются с возрастом. Относительно богатое кровоснабжение кожи в сочетании с её малой плотностью существенно влияют на фармакокинетику трансдермальных ЛС у детей. В некоторых ситуациях это может быть преимуществом, но в других может способствовать развитию системных токсических эффектов. Выраженные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы были описаны у новорождённых, поверхность кожи которых обрабатывали гексахлорофеном. Причиной развития токсических эффектов была высокая концентрация препарата в крови из-за системной абсорбции вследствие малой толщины кожи и её большой площади у новорождённого. Данный пример подтверждает, что врач, назначая ЛС трансдермально, должен хорошо представлять возможные последствия этих факторов.

Примеры введения ЛС через кожу в настоящее время включают аппликаторы скополамина для предотвращения болей в кишечнике; местные анестетики в форме крема для обезболивания при манипуляциях («ЭМЛА» — лидокаин + прилокаин), кремы с глюкокортикостероидами, применяемые местно при кожных заболеваниях, смесь «ТАС» (тетракаин + эпинефрин + кокаин) для анестезии при наложении швов на маленькие раны и аппликаторы с фентанилом при болях у пациентов с онкологическими заболеваниями и других хронических болевых синдромах. Документированы случаи системного токсического эффекта (в том числе с летальным исходом) у детей, часто вследствие случайного попадания на слизистые оболочки.

- ◆ Аппликации скополамина применяют при болях в кишечнике или для купирования тошноты и рвоты. При чрезмерном всасывании через кожу или при попадании в глаза препарат вызывает одностороннее или двухстороннее расширение зрачков, что иногда ошибочно интерпретируют как внутричерепной патологический процесс.
- ◆ Всасывание прилокаина из крема «ЭМЛА» через слизистые оболочки (при попадании ребёнку в рот или в глаза) может вызвать токсическое действие. Описаны случаи метгемоглобинемии, при которой потребовались лечебные мероприятия, при абсорбции крема через слизистые оболочки. Менее выраженная, но продолжительная метгемоглобинемия зарегистрирована и после адекватного применения, особенно у детей первого года жизни. Известны случаи нанесения крема «ЭМЛА» на слизистую оболочку рта во время манипуляций стоматолога (что противопоказано). Нанесение препарата на слизистые оболочки и повреждённую кожу недопустимо. Крем «ЭМЛА» следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих ЛС, которые могут способствовать образованию метгемоглобина (сульфаниламиды, парацетамол, фенотербитал, фенитоин и др.). Даже после должного применения, за детьми необходимо тщательное наблюдение для предотвращения случайного попадания ЛС внутрь. Оптимальная анестезия обычно достигается через 1–2 ч после применения.
- ◆ Смесь «ТАС» позволяет существенно уменьшить боль и улучшить гемостаз во время наложения швов на рану. Тем не менее в ряде работ показано повышение общего уровня кокаина после аппликации тампонов, смоченных смесью «ТАС», на открытую рану. Это подчёркивает настоятельную необходимость допол-

нительного пересчёта дозы кокаина и её ограничение. Важное значение имеет правильное дозирование препаратов, которое основывается не на размерах раны или возрасте пациента, а на массе тела и месте применения. Поскольку состав смеси «ТАС» варьирует, врач должен знать содержание компонентов в смеси, приготовленной в его клинике. У пациентов с большими ранами или повреждением слизистых оболочек более безопасно применение других лекарственных форм местных анестетиков. Первоначально смесь «ТАС» содержала 5% тетракаина (5 мг/мл), 11,8% кокаина (118 мг/мл) и 1:2000 эпинефрина (500 мкг/мл). Максимальная безопасная доза у взрослых составляет 6 мг/кг для кокаина и 1,5 мг/кг для тетракаина; для детей она неизвестна. Количество кокаина и тетракаина в первоначально рекомендованной дозе смеси «ТАС» у детей превышало максимально допустимую дозу этих препаратов у взрослых. Описан смертельный исход, отнесённый на счёт токсического действия кокаина (ребёнок получил чрезмерную дозу через слизистую оболочку полости рта и носа и был найден мёртвым через несколько часов после выписки из стационара). Существуют сообщения о случаях судорог после нанесения смеси в дозе 2 мл на слизистую оболочку рта для обеспечения анестезии во время наложения швов на рану языка. Измеримая концентрация кокаина в крови была выявлена у 75% детей, получивших 3 мл стандартной смеси «ТАС» при обработке ран не на слизистых оболочках. С учётом выраженного сосудосуживающего действия смеси «ТАС», её не следует применять в областях с ограниченным коллатеральным кровообращением (половой член, пальцы рук и ног). Подтверждена соизмеримая эффективность и большая безопасность смеси с меньшей концентрацией эпинефрина и кокаина: тетракаин 1% (10 мг/мл), эпинефрин 1:4000 (250 мкг/мл), кокаин 4% (40 мг/мл). Хотя контролируемых испытаний не проводили, вероятно, риск токсических эффектов снижается, а эффективность сохраняется при соблюдении следующих условий:

- избегать нанесения на слизистые оболочки;
- избегать применения на областях с ограниченным коллатеральным кровообращением;
- снижение концентрации ЛС, особенно кокаина;
- расчёт общей дозы на массу тела (рекомендованная доза — 1,5 мл/10 кг, что эквивалентно 1,5 мг/кг тетракаина и 6 мг/кг кокаина).
- ◆ Трансдермальная аппликация фентанила — новый метод введения препарата, разработанный для лечения пациентов с хронической болью. Трансдермальная аппликация была разработана для замены постоянной внутривенной инфузии. Необходимый эффект достигается не сразу после наложения препарата. Использование этой лекарственной формы фентанила у детей может быть опасным. Описаны случаи интоксикации с летальным исходом при случайном попадании новых или использованных аппликаторов в рот, а также при неправильном применении (у детей, ранее не получавших наркотические анальгетики постоянно). Фармакокинетика и фармакодинамика фентанила при его трансдермальном введении у детей пока не изучены. У взрослых всасывание фентанила начинается не позднее 1 ч после аппликации, концентрация препарата обычно достигает низкого терапевтического уровня через 6–8 ч, пика — через 24 ч, затем мед-

ленно снижается. Из-за медленного наступления клинического эффекта (ЛС долго всасывается и депонируется в коже) у врачей может сложиться впечатление о необходимости введения дополнительных препаратов для усиления анальгезии. В этом случае возникает опасность лекарственного взаимодействия с другими седативными или наркотическими препаратами, что может привести к катастрофическому угнетению дыхания. FDA рекомендует применять аппликаторы фентанила только у взрослых при онкологических болях или хронических болевых синдромах. Эта лекарственная форма не предназначена для пациентов с другими болевыми синдромами (например, при острой послеоперационной боли) или для пациентов, не получавших длительную терапию наркотическими анальгетиками. Возможность применения аппликаторов фентанила в педиатрической практике еще предстоит выяснить, вполне вероятно, что у детей фармакокинетика и фармакодинамика будут совершенно другими. Для подтверждения безопасности аппликаторов фентанила необходимо завершить контролируемые исследования. В настоящее время изучают особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от возраста ребёнка (в том числе с учётом кровотока в коже и её плотности), основного заболевания, продолжительности применения наркотических препаратов, также проводят исследования по определению группы детей, у которых целесообразно применение данной лекарственной формы.

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ

Абсорбция ЛС через слизистую оболочку происходит в большей степени, чем через кожу (поскольку отсутствует основной барьер — роговой слой). Слизистая поверхность хорошо кровоснабжается, что создаёт предпосылки для быстрого переноса ЛС в большой круг кровообращения без разрушения (в большинстве случаев) в печени. Количество абсорбированного препарата зависит от следующих факторов:

- концентрации ЛС;
- способа доставки ЛС;
- времени контакта со слизистой оболочкой;
- венозного оттока от слизистых оболочек;
- степени ионизации ЛС и pH в месте абсорбции;
- размеров молекулы ЛС;
- растворимости в липидах.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку дыхательных путей

Значительная протяжённость и площадь слизистой оболочки дыхательных путей — от полости носа до мелких бронхиол и альвеол — представляют широкие возможности для абсорбции ЛС. Этот способ введения используют при заболеваниях лёгких и для доставки ЛС к целевым органам через кровеносную систему. Один из старейших примеров использования дыхательных путей для введения ЛС — ингаляционный наркоз. Всё большее количество ЛС вводят данным путём при лечении заболеваний органов дыхания (β_2 -адреномиметики, глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антибиотики, противогрибковые и противовирусные средства, а в последнее время и сурфактант при его недостаточности). Слизистые оболочки дыхательных путей всё чаще применяют для введения вазоактивных препаратов при реанимационных мероприятиях, седативных и гормональных ЛС.

Распределение ЛС в дыхательных путях зависит от следующих факторов:

- лекарственной формы;
- растворимости;
- размера частиц;
- липидной растворимости;
- метода введения;
- места введения.

Для введения можно использовать ингаляции парообразного, аэрозольного или мелкодисперсного порошкообразного ЛС, а также прямые инстилляци в дыхательные пути. Дозированные аэрозольные ингаляторы и небулайзеры часто применяют для введения β_2 -адреномиметиков, глюкокортикоидов, противовирусных препаратов, антибиотиков и хромоглицевой кислоты (при лечении бронхиальной астмы). Для достижения достаточной концентрации в крови ЛС, используемые для реанимации, такие как эпинефрин, лидокаин, атропин, следует вводить через эндотрахеальную трубку (или растворить в объёме, достаточном для попадания в нижние дыхательные пути при вентилизации под положительным давлением).

Распределение аэрозольных ЛС в дыхательных путях зависит от размеров их частиц. Так, большие (более 4 мкм) и маленькие частицы (0,5–1 мкм) оседают в ротоглотке, в то время как частицы размером 1–4 мкм достигают периферических бронхиол. Водорастворимые ЛС преимущественно остаются на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в то время как жирорастворимые препараты обычно достигают периферических отделов дыхательных путей. Жирорастворимые ЛС абсорбируются быстрее, чем водорастворимые. Технические характеристики систем доставки также оказывают существенное влияние на степень поступления ЛС в организм пациента. При введении ЛС через дыхательные пути необходимо учитывать множество факторов, возможные проблемы заключаются в следующем:

- метаболизм ЛС в дыхательных путях с редукцией системного воздействия;
- трансформация ЛС в канцерогены;
- связывание с белками;
- перенос реснитчатым эпителием, вызывающий увеличение или снижение времени воздействия ЛС;
- локальные токсические эффекты ЛС (отёк, повреждение клеток, изменение местного иммунитета);
- локальные или общие токсические эффекты пропеллентов, консервантов или носителей, таких как сульфиты.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку полости носа

Абсорбция ЛС через слизистую оболочку полости носа происходит быстро и относительно безболезненно. ЛС, распылённые на обонятельную область слизистой оболочки носа, быстро абсорбируются тремя путями — обонятельными нейронами, поддерживающими клетками и окружающим капиллярным ложем и ликвором. Транснейронная абсорбция происходит медленно, в то время как абсорбция поддерживающими клетками и капиллярным ложем — быстро. При интраназальном введении глюкокортикоидов их концентрация в крови быстро повышается. При введении некоторых ЛС в форме назального спрея отношение их концентрации в ликворе к таковой в плазме крови выше, чем при внутривенном или пероральном приёме, что подразумевает диффузию препарата через периневральное пространство вокруг обонятельных нервов, продолжающееся в субарахноидальное пространство.

Первоначально через слизистую оболочку полости носа вводили вазопрессин и глюкокортикоиды. Также интраназальное введение практиковали для седативных и сильнодействующих наркотических анальгетиков, что позволяло достичь быстрого системного эффекта. Хотя неизвестно, был ли обусловлен этот эффект общей абсорбцией с переносом в центральную нервную систему или прямым попаданием в ликвор, либо транснейронным переносом. В целом у детей рассматриваемый способ введения ЛС затруднён из-за их негативной реакции вследствие дискомфорта и, если лекарство неприятное, вкуса в задней части глотки.

При интраназальном введении седативных препаратов и опиоидов риск замедленной абсорбции не высок. Однако непрерывная абсорбция лекарственных средств, проглоченных после назального введения, или замедленный перенос веществ различного размера или растворимости через нейроны или спинномозговую жидкость могут теоретически вызвать длительные, отсроченные или нейротоксические эффекты. Продemonстрирован нейротоксический эффект кетамина и мидазолама при их прямом попадании в нервные ткани. Нейротоксический эффект препаратов кетамина связывают с входящим в их состав консервантом хлоробутанолом (хотя он присутствует не во всех препаратах кетамина). Эффекты консервантов, входящих в состав препаратов мидазолама, не изучены. Следует учитывать, что ЛС или его носитель могут превращаться в канцерогены цитохромом P450 клеток слизистой оболочки полости носа.

До окончания изучения нейротоксических эффектов ЛС и их носителей не следует применять интраназально препараты, не одобренные для введения через слизистую оболочку полости носа, особенно в ситуациях, когда может потребоваться введение повторных доз.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку полости рта

Абсорбция через слизистую оболочку полости рта в большинстве случаев происходит быстро вследствие хорошего кровообращения и отсутствия рогового слоя. Концентрация ЛС в крови при введении его через слизистую поверхность полости рта быстро нарастает. Данный путь введения применяют давно (в частности, сублингвальные таблетки нитратов для лечения стенокардии). ЛС появляется в крови в течение 1 мин, его концентрация достигает пика обычно через 1–15 мин, то есть существенно быстрее, чем при пероральном приёме. Для педиатрической практики разработаны лекарственные формы фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта. Возможность введения других ЛС этим путём в настоящее время изучается.

Преимущество введения ЛС через слизистую оболочку полости рта заключается в отсутствии энтеропечёночной циркуляции, разрушения препарата соляной кислотой в желудке или метаболизма первого прохождения в печени. Для лучшей абсорбции препарат должен длительное время находиться на слизистой оболочке, однако дети в большинстве случаев стремятся проглотить ЛС, введённое в полость рта. Вкус препарата — один из основных факторов, определяющих время контакта со слизистой оболочкой полости рта. Также влияет на всасывание ионизация ЛС. Поскольку pH слюны обычно составляет 6,5–6,9, лучше всего абсорбируются ЛС с высокой константой ионизации (диссоциации) кислоты (рКа). Длительная экспозиция также может быть достигнута повторным помещением небольших кратных доз ЛС прямо под язык ребёнка (при условии,

что он понимает, что необходимо делать) или включением препарата в таблетку, которая длительно растворяется.

Лекарственные формы фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта — первый препарат этого типа для детей, одобренный FDA, в частности для предоперационной подготовки и проведения болезненных процедур в стационаре. Поскольку рКа фентанила составляет 8,4, абсорбция через слизистую оболочку полости рта происходит хорошо. Данную лекарственную форму также с успехом применяют у пациентов с онкологическими заболеваниями при болезненных манипуляциях, таких как аспирация костного мозга или поясничная пункция. Менее надёжно введение через слизистую оболочку полости рта морфина (в виде буккальной таблетки), поскольку препарат относительно плохо растворим в липидах. Бупренорфин абсорбируется лучше, чем морфин, но использование этого ЛС ограничено из-за медленного развития эффекта.

Введение фентанила через слизистую оболочку полости рта позволяет избежать его побочных эффектов при внутривенном введении. Угнетение дыхания, ригидность голосовых связок и мышц грудной стенки зависят от дозы и частоты приёма, их можно ослабить премедикацией тиопенталом натрия или бензодиазепинами. Ригидность голосовых связок (вследствие вызванной фентанилом общей мышечной ригидности) часто затрудняет проведение искусственной вентиляции лёгких. Исследований, посвящённых зависимости частоты ригидности грудных мышц и голосовых связок от дозы фентанила у взрослых и детей не проводили, однако у взрослых этот побочный эффект описан при внутривенном введении препарата даже в низких дозах (75 мкг). В одном исследовании изменений эластичности грудной стенки у детей после быстрого введения фентанила в дозе 4 мкг/кг выявлено не было, однако пациенты были интубированы, поэтому оценить ригидность голосовых связок было невозможно. В исследовании у взрослых было установлено, что при внутривенном введении фентанила в общей дозе 15 мкг/кг (со скоростью 150 мкг/мин) в 50% случаев развивалась ригидность грудных мышц, причём она всегда сопровождалась апноэ и амнезией. У пациентов без ригидности сознание и способность реагировать утрачены не были. При введении фентанила через слизистую оболочку полости рта происходит относительно быстрый подъём концентрации препарата в крови, но вероятность развития ригидности голосовых связок и грудных мышц ниже, чем при внутривенном введении. Тем не менее описан один случай ригидности голосовых связок и грудных мышц во время вводного наркоза.

Ещё одно преимущество введения фентанила через слизистую оболочку полости рта заключается в том, что концентрация препарата в крови длительное время поддерживается на терапевтическом уровне, что позволяет проводить продолжительные болезненные манипуляции (1 ч и более). Напротив, при однократном внутривенном введении продолжительность анальгезии не превышает нескольких минут.

Как и при применении любого наркотического препарата, при быстрой абсорбции фентанила через слизистую оболочку полости рта существует риск угнетения дыхания и снижения сатурации крови кислородом. В ряде исследований было подтверждено незначительное, но клинически значимое снижение сатурации крови кислородом при использовании лекарственных форм фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта. Исходя из этого, рекомендуемая доза препарата была снижена

с 15–20 до 5–15 мкг/кг. Важное значение имеет тщательное наблюдение и пульсовая оксиметрия.

Преимущества лекарственных форм фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта делают её разумной альтернативой внутривенному введению препарата. Существует точка зрения, что наркотические препараты, назначаемые детям, должны иметь неприятный вкус; при соблюдении этого условия введение фентанила через слизистую оболочку полости рта затруднительно. Тем не менее эта точка зрения представляется нелогичной. Не существует доказательств, что адекватная терапия наркотическими препаратами у детей повышает риск формирования зависимости в дальнейшем. Поскольку купирование боли и тревоги — важная составляющая повседневной деятельности многих педиатров, следует поощрять развитие новых, безболезненных и неопасных методов введения ЛС. Не вызывает сомнений необходимость тщательных исследований для подтверждения безопасности ЛС и определения возможности их применения в педиатрии, однако представляется неправомерным отвергать рассматриваемый путь введения ЛС только из-за предположения, что детям может понравиться принимать наркотические или седативные препараты вследствие особенностей их лекарственных форм.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку прямой кишки

В случаях, когда более предпочтительные пути введения недоступны, многие ЛС можно вводить ректально, в частности препараты для купирования тошноты, рвоты, лихорадки, а также антиконвульсанты, анальгетики и др. Ректальное введение обеспечивает быструю абсорбцию многих ЛС и может быть простой альтернативой внутривенному введению, оно относительно безболезненно и пугает детей не больше, чем измерение температуры тела. Ректального введения ЛС следует избегать у пациентов с иммунодепрессией, поскольку у них даже минимальная травма может привести к формированию абсцесса.

Наиболее важная проблема при ректальном введении ЛС — неравномерность его всасывания и клинически значимые индивидуальные вариации. В одних случаях абсорбция ЛС происходит медленно, в других — очень быстро, почти как при внутривенном введении, что может вызвать побочные эффекты со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Клиническую важность этих факторов подчёркивает случай летального исхода после ректального введения многократных доз морфина.

На скорость абсорбции через слизистую оболочку прямой кишки влияют следующие факторы:

- особенности лекарственной формы (время растворения суппозитория);
- объём жидкости;
- концентрация ЛС;
- длина ректального катетера (место введения ЛС);
- наличие стула в прямой кишке;
- pH содержимого прямой кишки;
- ректальная ретенция введённого ЛС;
- различия в венозном оттоке от ректосигмовидного отдела.

Анатомические различия в венозном оттоке от прямой кишки могут существенно влиять на количество ЛС, попада-

ющего в системный кровоток. ЛС, введённое высоко в прямую кишку, всасывается в верхние ректальные вены и попадает непосредственно в печень, где подвергается метаболизму. ЛС, введённые в нижние отделы прямой кишки, всасываются в нижние и средние ректальные вены и попадают в системный кровоток, минуя печень. Возможны проблемы с ЛС, для которых характерен высокий коэффициент печёночной экстракции. Клиническое значение венозного оттока от прямой кишки в абсорбции и метаболизме большинства ЛС пока не изучены достаточно хорошо.

Другой важный фактор, влияющий на абсорбцию ЛС в прямой кишке, — объём растворителя. В частности, было установлено, что у детей седативный эффект метогексита-ла был одинаков при его ректальном введении в дозе 25 мг/кг в форме 10% раствора (0,25 мл/кг) и 15 мг/кг в форме 2% раствора (0,75 мл/кг). Максимальная концентрация ЛС в крови была значительно выше и сохранялась дольше при введении 2% раствора. Эти данные могут иметь важное значение при планировании степени и продолжительности седативного действия.

Значение pH в прямой кишке также может влиять на абсорбцию ЛС, изменяя степень его ионизации. Высокая растворимость неионизированных ЛС в жирах увеличивает их проникновение через биологические мембраны. В норме pH в прямой кишке у детей составляет от 7,2 до 12,2. Этот диапазон pH способствует абсорбции барбитуратов, которые остаются в неионизированном состоянии, так как их рКа близка к физиологическому диапазону — 7,6.

Несмотря на ограничения, связанные с абсорбцией ЛС в прямой кишке, многие препараты, которые обычно вводят внутривенно или перорально, можно применять и ректально. Этим путём часто вводят препараты с седативным действием — мидазолам, диазепам и кетамин. У детей удобно ректальное введение бензодиазепинов для купирования эпилептического статуса, что позволяет обойтись без внутривенного введения препаратов. Доза ЛС при ректальном введении обычно должна быть выше, чем при внутривенном или пероральном. Степень повышения дозы зависит от ранее перечисленных факторов, влияющих на абсорбцию. Важно учитывать более медленное начало действия (минуты) и увеличение его продолжительности (часы). Максимальная концентрация в крови существенно варьирует у разных пациентов. Возможность быстрой и почти полной абсорбции имеет важное значение, когда вводят ЛС, угнетающие сердечную деятельность или дыхание. Необходимо мониторировать состояние пациента после введения ЛС и быть готовым к оказанию неотложной помощи. Дополнительную проблему составляет возможность потери неизмеримого количества ЛС с калом, из-за чего врачу трудно определить, какую дозу надо ввести дополнительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые методы введения ЛС представляют много преимуществ для педиатрической практики. Исключительную важность имеют контролируемые лабораторные и клинические испытания для определения безопасности применения ЛС, изначально разработанных для введения другими путями.

Комитет по лекарственным средствам, 1995–1997 гг.