

**А.Н. Беловол**, академик НАМН України, д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрою клінічної фармакології Харківського національного медичного університету, **І.І. Князькова**, д. мед. н., профессор кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

# Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: особенности фармакокинетики



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

Медикаментозная терапия является одной из самых эффективных лечебных стратегий. Согласно результатам исследования Института информации в области здравоохранения IMS Health, по сравнению с 2013 г. общемировые расходы на лекарственные средства увеличились на 7% и достигли 1,06 трлн долларов. В 2014 г. расходы на рецептурные лекарственные препараты в США выросли на 12,6% и составили 305,1 млрд долл. и, по прогнозам, в будущем будут только увеличиваться.

По определению научной группы Всемирной организации здравоохранения, «лекарством является любое вещество или продукт, которые употребляются или предназначаются к употреблению для того, чтобы благоприятно повлиять на физиологическую систему или изменить патологическое состояние реципиента» (Серия технических докладов ВОЗ № 341, 1967). С учетом того, что на сегодняшний день зарегистрированы сотни тысяч препаратов, проблема выбора лекарственного средства для лечения конкретного пациента становится непростой задачей.

— Традиционно считается, что дети должны быть здоровы и не принимают никаких лекарственных средств. В то же время в возрасте до 5 лет дети получают в среднем по три препарата. По данным статистики, в Европейских странах 10% детей страдают бронхиальной астмой; около 95% детей в первые 7 лет жизни переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита. Ежегодно в мире у детей в возрасте до 15 лет регистрируется 175 тыс. новых случаев злокачественных новообразований. Ребенок, родившийся в США, имеет шанс 0,24% заболеть раком в возрасте до 15 лет, то есть у 1 из 408 детей будет диагностирован рак в возрасте до 15 лет. По данным Национального центра статистики здоровья США (National Center for Health Statistics) в 2011-2012 гг. 7,5% детей в возрасте 6-17 лет принимали лекарства в связи с «эмоциональными или поведенческими проблемами». Отмечено, что по сравнению с 1988-1994 гг. в 2007-2010 гг. дети в возрасте до 18 лет в 5 раз чаще стали получать психостимуляторы. Кроме того, 1,3% детей принимают антидепрессанты.

Наиболее часто назначаемые лекарственные средства в педиатрической популяции перечислены в таблице.

Лекарственная терапия в педиатрической популяции, как правило, назначается эмпирически на основе данных, полученных у взрослых. Ранее считалось, что в детской популяции лекарственные средства действуют так же, как и у взрослых с коррекцией

дозы на меньшую массу тела. Однако фармакологический ответ на лекарственные средства у детей и взрослых может значительно различаться. Поскольку растущий организм ребенка, по сравнению с взрослыми, имеет существенные отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., а изменения фармакокинетических и фармакодинамических процессов оказывают значительное влияние на чувствительность к препаратам. Это может приводить к развитию нежелательных побочных реакций, характерных только для детской популяции. Кроме того, лекарственные средства способны оказывать специфическое воздействие на физическое и когнитивное развитие ребенка, а также на развитие иммунной и половой систем.

Руководствуясь желанием полное использовать возможности современной фармакотерапии, педиатр или семейный врач нередко используют тот или иной препарат не по установленным показаниям, что повышает риск возникновения побочных реакций и юридически недопустимо. Ежегодно в мире публикуется приблизительно 2000 статей, в названии которых есть указания на ятрогению. По данным Европейской комиссии, более 50% лекарственных средств, используемых в педиатрической практике, не разрешены к применению у детей (unlicensed) или назначаются не в соответствии с официально

утвержденной инструкцией (off-label). Более 75% препаратов никогда не тестировались у детей, а имеющиеся исследования в педиатрической популяции, как правило, проводились на небольшой выборке. Недостаток фармакокинетических исследований приводит к отсутствию детских лекарственных форм и, соответственно, трудностям дозирования препаратов. Недостаточные дозы лекарств становятся причиной неэффективности или развития резистентности к лечению, а при превышении дозировок увеличивается частота дозозависимых нежелательных реакций. По данным систематического обзора, включающего 17 проспективных исследований, частота развития нежелательных побочных реакций у госпитализированных детей составляет в среднем 9,5% (от 4,35 до 16,78%) и значительно превышает этот показатель у амбулаторных пациентов.

**Клиническая фармакология**, фактически являющаяся продолжением классической фармакологии, — это сложная дисциплина, включающая в себя множество разделов, в которых изучается влияние лекарственных средств на организм здорового и больного человека, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности использования препаратов у конкретного пациента. С ее помощью можно оптимизировать фармакотерапию в педиатрической практике и повысить качество медикаментозной терапии. В представленном обзоре рассмотрены особенности фармакокинетики лекарственных средств в детской популяции, которые следует учитывать при выборе медикаментозной терапии.

**Фармакокинетика** изучает всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств из организма. Фармакокинетика многих лекарств зависит от возраста и массы пациента. В детской популяции применяется следующая классификация по возрасту:

- недоношенные новорожденные — менее 37 полных недель
- доношенные новорожденные — 0-27 дней
- младенцы — 28 дней-23 месяца
- дети — 2-11 лет
- подростки — 12-18 лет (в зависимости от страны, в частности, Европа, США).

Кроме того, выделяют постнатальный возраст — фактический (календарный) возраст, то есть число месяцев, прошедших после рождения ребенка. При установлении диагноза «недоношенный новорожденный» указывается срок беременности в неделях, на котором произошли данные роды (гестационный возраст новорожденного). Может использоваться термин «постконцептуальный возраст» — предполагаемый общий (то есть гестационный + постнатальный) возраст недоношенного ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери. Знание постконцептуального возраста недоношенного ребенка в практической работе необходимо, особенно в первые месяцы жизни, поскольку не только позволяет осуществить мониторинг жизненно

важных функций и выбрать тактику его ведения, но и проводить рациональную медикаментозную терапию и профилактику инфекций.

Физиологические процессы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств в детской популяции имеют свои особенности, что в большинстве случаев требует коррекции дозировки лекарства в сторону уменьшения. Общей закономерности в возрастных изменениях доз нет, поэтому прежние рекомендации в назначении детям 1/24-1/12-1/6 и т.д. доли дозы взрослого (в зависимости от массы тела ребенка) недопустимы. В настоящее время в педиатрии принято назначение лекарственных средств в расчете на 1 кг массы тела или 1 м<sup>2</sup> поверхности тела (что более точно соответствует особенностям метаболизма конкретного пациента). Существуют номограммы, позволяющие рассчитывать площадь поверхности тела в зависимости от массы тела.

Однако даже при таком подборе дозировки лекарственного средства зачастую не только не достигается терапевтический эффект медикаментозной терапии, но возможно даже токсическое воздействие. Клиническая фармакология позволяет оптимизировать фармакотерапию в педиатрии и повысить качество лечения.

## Всасывание

В отличие от внутривенного пути введения, препараты, назначаемые *per os*, должны абсорбироваться прежде чем достигнут системного кровотока. Этот процесс характеризуется двумя важными параметрами: скоростью и степенью всасывания лекарственного средства. Первый — влияет на начало действия препарата, а второй — контролирует эффективную дозу. На абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте оказывают влияние возрастные анатомические и физиологические особенности.

В первые часы после рождения pH желудочного сока обычно колеблется от 6 до 8, то есть близка к нейтральному значению, но через несколько часов падает до 1,5-3,0. К 8-му дню этот показатель постепенно возвращается к нейтральному, а затем очень медленно снижается, достигая значений взрослых в возрастном периоде 1-2 лет. Более высокие значения pH желудочного сока у новорожденных и маленьких детей оказывает протективное действие при применении кислотостойких (кислото-лабильных) лекарственных средств и может, по крайней мере, частично объяснить более высокую биодоступность β-лактамов антибиотиков. Кроме того, при пероральном приеме препаратов — слабых кислот, например, фениитоина, ацетаминофена и фенобарбитала — их биодоступность у новорожденных и грудных детей может снижаться. Всасывание лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте у детей может протекать медленнее, чем у взрослых, особенно это касается новорожденных с замедленной эвакуацией желудочного содержимого и детей, больных целиакией. Кроме того, такие факторы, как снижение площади адсорбирующей поверхности тонкого кишечника и ускоренный транзит содержимого

Таблица. 10 наиболее часто назначаемых групп препаратов у детей (в соответствии с возрастом) и взрослых в 2007 г.

0-4 лет	5-11 лет	12-15 лет	Взрослые
Антибактериальные ЛС	Антибактериальные ЛС	Антибактериальные ЛС	Антибактериальные ЛС
ЛС, влияющие на дыхательную систему	ЛС, влияющие на дыхательную систему	НПВП	НПВП
Топические кортикостероиды	Топические кортикостероиды	ЛС, влияющие на дыхательную систему	Анальгетики
Системные кортикостероиды	НПВП	Анальгетики	Противозвенные ЛС
ЛС, применяемые в офтальмологии	Системные кортикостероиды	Топические кортикостероиды	Анксиолитики и психотропные ЛС
НПВП	Системные антигистаминные	Системные антигистаминные	Антитромботические ЛС
Топические противогрибковые	ЛС для лечения кашля и простуды	ЛС для лечения кашля и простуды	Липидоснижающие ЛС
Смягчающие средства	ЛС, применяемые при заболеваниях ЖКТ	ЛС, применяемые при заболеваниях ЖКТ	Ингибиторы АПФ
Анальгетики	ЛС, применяемые в офтальмологии	Системные кортикостероиды	Антидепрессанты
ЛС, применяемые при заболеваниях ЖКТ	Топические антибиотики	ЛС, применяемые в офтальмологии	ЛС, влияющие на дыхательную систему

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЛС — лекарственные средства; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

по кишечнику также уменьшают абсорбцию лекарства у новорожденных.

Всасывание некоторых препаратов, вводимых внутримышечно (например, канамицина), у новорожденных может носить неустойчивый и непостоянный характер. При этом кожное и подкожное всасывание лекарственных средств у новорожденных и грудных детей резко повышено и снижается до уровня взрослых к 3-5 годам. Так, местное применение адреналина у детей может вызвать системную гипертензию, а всасывание через кожу красителей и антибактериальных препаратов (гексахлорофен) может привести к отравлению. При подкожном введении теofilлина недоношенным новорожденным в связи с остановками дыхания быстрое и хорошее всасывание препарата поддерживает его терапевтическую концентрацию в крови.

### Распределение

Распределение — это движение лекарственного средства из системного кровотока в органы, ткани, клетки и биологические жидкости. Этот процесс регулирует концентрацию лекарственного средства в месте действия и определяется несколькими факторами, наиболее важными из которых являются состав тканей, уровень протеинемии и проницаемость специфических мембран. Изменения в характере распределения препаратов с возрастом параллельны изменениям в составе тканей тела. Содержание воды в организме выше у новорожденных (составляет от 70% массы тела у полностью доношенных детей и до 86% — у недоношенных) по сравнению со взрослыми — 55%. Таким образом, для поддержания эквивалентной терапевтической концентрации водорастворимых лекарств в крови их дозы (в расчете на килограмм массы) должны постепенно снижаться с возрастом.

**Связывание лекарств белками плазмы** у новорожденных значительно слабее, чем у взрослых, но через несколько месяцев достигает взрослого уровня. Такая пониженная способность к связыванию лекарств может быть обусловлена качественными и количественными особенностями белков плазмы новорожденных, а также присутствием в ней эндогенных и экзогенных субстратов. Слабое связывание с белками плазмы может влиять на фармакологические реакции и выведение лекарств. Кроме того, оно может иметь отношение к высокой чувствительности новорожденных к некоторым препаратам, например, низкая связываемость теofilлина с белками плазмы делает более вероятным его контакт с клеточными рецепторами, что усиливает фармакологический эффект. Поэтому иногда у детей раннего возраста даже весьма малые концентрации препарата в крови, считающиеся безопасными для взрослых, могут приводить к нежелательным реакциям.

**Метаболическая инактивация.** Около 80% лекарственных средств, используемых в клинической практике, метаболизируются в организме. Биотрансформация большинства лекарственных средств происходит в печени. Однако метаболизм препаратов обнаруживается и в других органах, в частности, в почках, кишечнике, легких и коже.

В целом, все реакции биотрансформации лекарственных средств можно разделить на фазу биотрансформации I и фазу биотрансформации II. Реакции I фазы (несинтетические) включают небольшие структурные изменения в молекуле лекарственного средства, основной целью которых является уменьшение липофильности и повышение почечной экскреции молекулы. Изменения исходных физико-химических свойств препарата обусловлены присоединением или освобождением активных функциональных групп. Реакции II фазы биотрансформации, или синтетические реакции, представляют соединения (конъюгацию) препарата и/или его метаболитов с гидрофильными эндогенными веществами (в частности, глюкуронирование, сульфирование, ацетилирование), в результате образуются полярные, хорошо растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые почками или с желчью.

В процессе метаболизма лекарственных средств (фаза биотрансформации I) в 80% требуется участие ферментов семейства

цитохрома P-450 (CYP). Наиболее важными в процессе метаболизма лекарственных средств являются следующие ферменты: CYP3A4/7, 2C9, 2C19, 2D6, 1A2, 2E1 и 2B6. Кроме ферментов семейства цитохрома P-450 в процессе окисления лекарственных веществ (никотина, клозапина, сулиндака и ранитидина) принимают участие ферменты флавиносодержащие монооксигеназы. Однако о роли последних менее известно, чем о семействе цитохрома P-450, что, по-видимому, обусловлено менее значимым их вкладом в реализацию эффективности и/или токсичности препаратов, чем семейства CYP. Исследования последнего десятилетия указывают на возрастную зависимость ферментов, метаболизирующих препараты и для каждой отдельной системы ферментов характерен собственный паттерн развития. Так, во время внутриутробного периода фермент экспрессируется фермент CYP3A7 с последующим быстрым снижением после рождения и едва определяем у взрослых. Экспрессия CYP2E1 и CYP2D6 начинает увеличиваться в момент рождения. Экспрессия CYP3A4, 2C9 и 2C19 отмечается в первые недели жизни. В числе последних экспрессируется фермент CYP1A2, который определяется в период 1-3 мес после рождения. Активность этих ферментов возрастает с течением времени, однако, не в линейной зависимости от возраста. Кроме того, в возрасте 1-2 лет активность отмеченных ферментов аналогична взрослым. Активность реакций сульфатирования и ацетилирования быстро увеличивается сразу после рождения, тогда как активность реакций глюкуронирования повышается медленно.

Изменения, наблюдаемые в семействах ферментов, участвующих в реакции биотрансформации I, подтверждают возрастные изменения клиренса ряда препаратов, а также изменения в условиях *in vivo* получаемых в процессе биотрансформации соотношений субстрата и его метаболитов. Онтогенез ферментов флавиносодержащих монооксигеназ (FMO) подобен семейству CYP3A. Так, изменения фермента FMO1 аналогично возрастной динамике CYP3A7. Его экспрессия наибольшая в период 8-15 нед беременности и далее снижается в период развития плода и не определяется в первые 72 час после родов. Фермент FMO3 более подобен CYP3A4: незначительная экспрессия в неонатальном периоде обнаруживается в возрасте 1-2 лет. В связи с низкой активностью ферментов флавиносодержащих монооксигеназ у новорожденных, назначение препаратов, метаболизирующихся с их участием, требует особой осторожности.

В отличие от ферментов CYP, сообщения о ферментах реакции II фазы и их количественных показателях весьма ограничены. Глюкуронирование представляет присоединение (конъюгацию) к субстрату уридиндифосфат-глюкуроновой кислоты (УДФ-глюкуроновой кислоты). Эта реакция катализируется надсемейством ферментов, которые называются УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT). Онтогенез этого семейства ферментов представляет наибольший интерес, поскольку UGT отвечают за метаболизм почти на 15% препаратов. Ряд препаратов, используемых в педиатрической практике, являются субстратами для семейства UGT. Эти субстраты включают ацетаминофен (UGT1A6 и, в меньшей степени, 1A9), морфин (UGT2B7) и зидовудин (UGT1A6). Среди ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазы экспрессия UGT1A1 и 2B7 быстро увеличивается, тогда как активность UGT1A6 и 1A9 повышается медленно. Экспрессия UGT1A1 — основного фермента, ответственного за глюкуронизацию билирубина, инициируется при рождении, и его активность достигает уровня взрослых в возрасте 3-6 мес постнатальной жизни. Фермент UGT2B7 присутствует у плода, и его уровень повышается при рождении, а уровни, характерные для взрослых, достигаются в 2-6 мес. Фермент UGT1A6 у плода не обнаруживается. Его экспрессия незначительно увеличивается у новорожденных, но уровня взрослых достигает к возрасту 10 лет.

Таким образом, фазы биотрансформации I и II являются незрелыми при рождении, что может привести к увеличению риска

токсичности препарата у новорожденных и грудных детей. Учет онтогенеза ферментов биотрансформации лекарственных средств позволяет провести возрастную коррекцию дозировки лекарственных средств у педиатрических пациентов. Типичным примером является клиническое применение теofilлина у новорожденных и грудных детей с апноэ или хронической болезнью легких. Поскольку печеночный метаболизм теofilлина у новорожденных снижен вследствие недостаточной экспрессии CYP1A2, большая часть теofilлина выводится из организма с мочой по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Клиренс теofilлина у новорожденных в 2-3 раза меньше, чем у взрослых, что обусловлено компенсаторной почечной элиминацией.

Поддерживающая доза лекарственного препарата в значительной мере определяется динамикой его выведения из организма, которая в свою очередь зависит от скорости метаболизма и экскреции вещества. У новорожденных скорость этих процессов весьма мала, в течение первых месяцев жизни она довольно быстро нарастает, приводя к превышению взрослых показателей у детей дошкольного возраста. В подростковом возрасте скорость элиминации лекарственных средств постепенно замедляется и достигает взрослого уровня к концу пубертатного периода.

Изменения в скорости метаболизма и экскреции лекарств обусловлены и химической структурой лекарственных веществ. Например, карбамазепин выводится из организма новорожденных практически с такой же скоростью, как и у взрослых (период полужизни в крови новорожденных составляет 8-28 ч, а у взрослых — 21-36 ч). Для большинства лекарственных препаратов (фенитоина, барбитуратов, анальгетиков, сердечных гликозидов) период полужизни в крови новорожденных в 2-3 раза превышает соответствующие показатели взрослых. Некоторые препараты выводятся из крови новорожденных и грудных детей крайне медленно, например, средний период полужизни теofilлина в крови составляет около 30 ч у новорожденных и около 6 ч — у взрослых. Хотя для некоторых лекарств (барбитуратов, фенитоина) скорость элиминации достигает взрослого уровня уже к 2-4 нед жизни, для других (например, теofilлина) — на это уходят месяцы.

Метаболизм и экскреция подвержены большой индивидуальной изменчивости и легко нарушаются при патологических состояниях. Помимо этого, для новорожденных характерно такое явление, как активизация альтернативных путей биотрансформации (например, превращение теofilлина в кофеин). Все это должно учитываться при расчете детских дозировок.

### Выведение

Лекарственные средства выводятся из организма в неизменном виде или в виде метаболита. Основным органом, отвечающим за экскрецию лекарств и их метаболитов, являются почки. Выведение лекарственных средств почками зависит от pH мочи. С калом выводятся невоссаившиеся в кишечнике вещества, а также лекарства (и их метаболиты), которые секретируются в желчь или непосредственно в желудочно-кишечный тракт и впоследствии не подвергаются вторичному всасыванию.

**Выведение с мочой.** Почечная элиминация зависит от скорости клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции. Эти функции у новорожденных недоразвиты, и их активное созревание приходится на первые два года жизни. Клубочковая фильтрация у новорожденных в значительной мере определяет срок гестации и в среднем составляет 20-30% взрослого уровня. Цилиндрический эпителий в клубочках почек новорожденных представляет большое затруднение для фильтрации. Через почки новорожденных проходит 5% сердечного выброса по сравнению с 15-25% у взрослых. Уменьшенный почечный кровоток обусловлен меньшим артериальным давлением у новорожденных и большим сопротивлением почечных

сосудов. Скорость клубочковой фильтрации у доношенных новорожденных составляет 2-4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, однако, у недоношенных может значительно снижаться — до 0,6-0,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В возрасте 2-3 недель жизни скорость клубочковой фильтрации быстро увеличивается с последующим ростом до уровня взрослых (120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) к первому году жизни. Канальцевая секреция при рождении также является незрелой и достигает значений взрослых на протяжении первого года жизни. У детей раннего возраста клиренс лекарственных средств существенно возрастает после первого года жизни. Предполагается, что это связано с увеличенной почечной и печеночной элиминацией лекарственных средств в раннем детском возрасте в сравнении с взрослой популяцией. Канальцевая реабсорбция достигает уровня взрослых к 2 годам. Кроме того, pH мочи у новорожденных снижена и достигает значений взрослых к 2-3 мес. Следует подчеркнуть, что онтогенетические особенности функций почек способны вносить существенные коррективы в процесс выведения лекарственных средств, что необходимо учитывать при определении режима дозирования в детской популяции с учетом возраста.

Антибактериальные препараты очень часто используются в неонатальном периоде, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Повреждающее действие на почки при применении антибактериальных препаратов осуществляется с помощью двух механизмов. Прямой тип повреждения (наиболее частый) является дозозависимым, часто с незаметным началом (симптомы часто не определяются на ранних стадиях), и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев почки. Патологические изменения в тяжелых случаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что является типичным для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов. Отмеченный тип повреждения определяется у новорожденных.

Иммунологически опосредованный тип повреждения не зависит от дозы препарата и обычно возникает остро, сопровождаясь аллергическими проявлениями. Гистологически характеризуется наличием инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток, плазматических клеток и иммуноглобулина IgE. Реакция гиперчувствительности может возникать посредством клеточных механизмов (наиболее часто), приводя к развитию острого тубулоинтерстициального нефрита, или при участии гуморальных механизмов (реже), результатом чего является фокальный гломерулонефрит. Подобное повреждение типично для пенициллинов и очень редко встречается у новорожденных. Цефалоспорины могут усиливать повреждение, причиненное и прямым, и иммунологически опосредованным путем. Более того, при одновременном введении фуросемида с цефалоспорином, в частности, цефуроксимом, цефтазидимом, цефепимом, цефамандолом повышается риск нефротоксичности. Другими нефротоксинами являются амфотерицин и радиоконтрастные вещества. Обе группы препаратов следует избегать в период лечения аминогликозидами.

### Заключение

Проведение медикаментозной терапии у детей является более сложной задачей, чем у взрослых, по целому ряду причин. Детские болезни отличаются от заболеваний взрослых, и потому этим популяциям назначаются разные группы лекарственных средств. У детей в разные возрастные периоды фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных препаратов различаются. Поэтому с целью безопасного применения лекарственных средств у детей им следует уделять особое внимание. Это позволит оптимизировать фармакотерапию и повысить качество лечения.

**Продолжение в следующем номере.**

Список литературы находится в редакции.