



ЛП в педиатрии

Педиатрическая фармакология

Основная задача педиатрической фармакологии — выявление связей между возрастной физиологией ребенка и фармакокинетикой, фармакодинамикой, фармакогенетикой лекарственных средств.





Особенности детского организма

Фармакотерапия в педиатрии проводится с учетом возраста больного, что обусловлено морфофункциональными особенностями организма ребенка: относительно большим общим объемом жидкости в организме по сравнению со взрослыми с преобладанием внеклеточной жидкости; «незрелостью» ферментных систем печени и связанными с этим особенностями метаболизма лекарственных веществ; более низкой скоростью почечной гломерулярной фильтрации, что замедляет выведение лекарств и их метаболитов с мочой; пониженной способностью белков плазмы крови к связыванию лекарственных веществ; повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и капилляров.

Фармакокинетика в педиатрии

Фармакокинетика – всасывание, распределение, метаболизм и экскреция лекарственных средств в организме ребенка.



Фармакодинамика в педиатрии

Раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

```
graph TD; A[МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ] --> B[ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ]; B --> C[фармакологические эффекты];
```

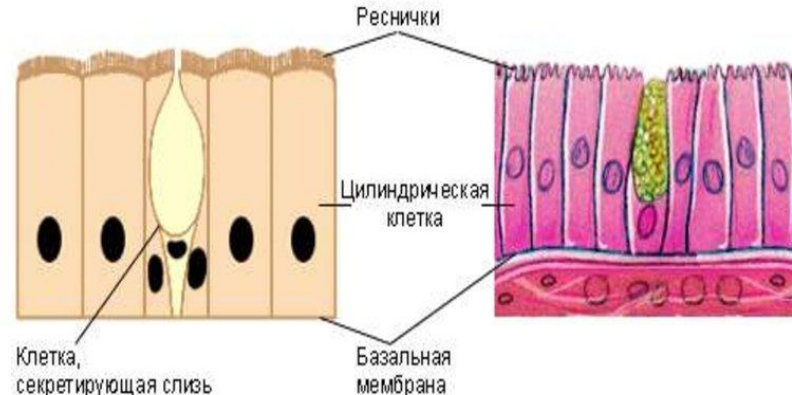
ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ

**фармакологические
эффекты**

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики у детей

Интенсивное всасывание лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта. Это связано, во-первых, с анатомо-физиологическими особенностями слизистой оболочки, которая тонка, нежна и содержит больше кровеносных и лимфатических сосудов.

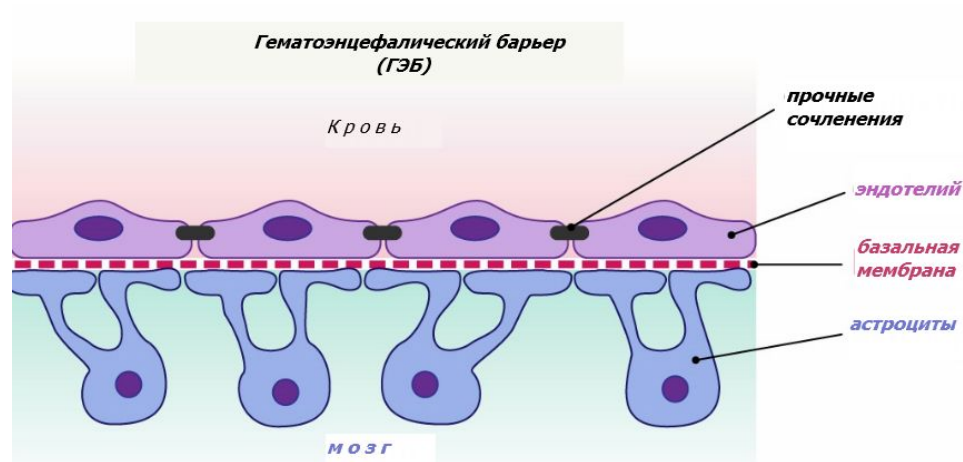
Во-вторых, большими размерами промежутков между клетками эпителия слизистой оболочки кишечника, через которые легко проникают крупно-молекулярные препараты и вещества белковой природы.



Менее прочная связь медикаментов с белками плазмы. Это обусловлено тем, что у детей грудного возраста, особенно у новорожденных, в плазме крови значительно меньше белков, поэтому связанная фракция лекарств у них всегда меньше, чем у взрослых. Это приводит к увеличению свободной фракции препарата и к возникновению побочных и токсических эффектов от обычных терапевтических доз.




Большая проницаемость гистогематических барьеров. Поэтому многие лекарственные вещества, даже плохо растворимые в липидах, значительно легче и скорее, чем у взрослых, проникают в ткани, в том числе и в мозговую ткань. Это обстоятельство требует осторожности при использовании у детей лекарств, способных угнетать ЦНС



Первый этап биотрансформации, вследствие которого снижается способность лекарств проникать в ткани, осуществляется монооксигеназными системами: цитохромы Р-450, никотинамиддинуклеотидфосфат. Цитохромы Р-450 функционируют у 6–8-недельного эмбриона, и печень новорожденного ребенка относительно больше, чем у взрослого человека. Разные цитохромы созревают неодновременно: одни вещества подвергаются окислению раньше, другие позже.





На втором этапе биотрансформации происходит образование соединений с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами и конъюгатов с глутатионом, глицином и др. аминокислотами, хорошо растворимыми в воде и плохо растворимыми в липидах.

Развитие ферментных систем, участвующих в этих процессах, происходит неодновременно:

сульфатирование — к моменту рождения,

метилирование — к 1 месяцу,

глюкуронизация — к концу 2 месяца,

конъюгация с глутатионом — к 3 месяцу,

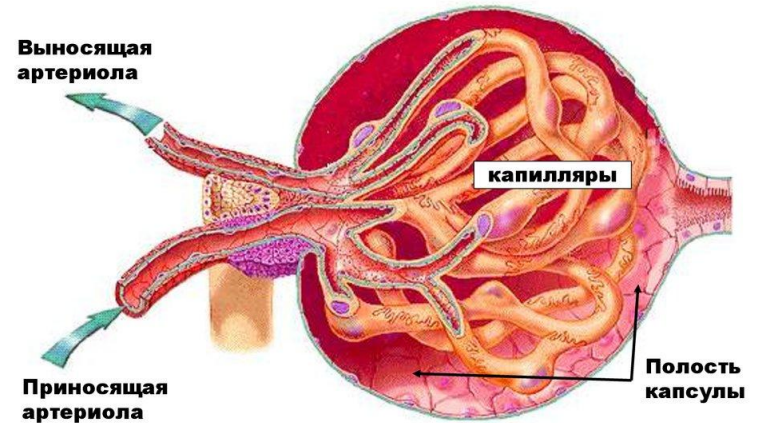
соединение с

глицином — к 6 месяцу жизни.

Таким образом, биотрансформация у новорожденных происходит на более низком уровне, и поэтому с мочой выводится больший процент неизмененного лекарственного средства.

Низкий уровень клубочковой фильтрации и активной секреции в канальцах почек. Необходимо подчеркнуть, что у детей, особенно новорожденных, уровень клубочковой фильтрации и активной секреции ниже, чем у старших детей или взрослых. Поскольку канальцевая секреция процесс активный, требующий затрат энергии, то любая гипоксия, нарушения обмена, кровообращения, дыхания немедленно угнетают его, задерживая выведения лекарственных веществ. В связи с этим лекарства, удаляющиеся из организма с помощью канальцевой секреции, выводятся еще медленнее.

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ: СТРОЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО КЛУБОЧКА




У детей грудного возраста имеются особенности как распределения лекарств при разных путях введения, так и их биотрансформации.

По сравнению с взрослыми препараты у них более активно всасываются через кожу, слизистые оболочки носа и желудка, но медленнее идет всасывание из кишечника (следовательно, внутреннее введение лекарства предпочтительнее парентерального).

В срок от 1 до 3 месяцев всасывание в желудочно-кишечном тракте стабилизируется и перестает быть непредсказуемым, созревают и стабилизируются механизмы активного транспорта лекарств через стенку кишечника.





После 3 месяцев жизни механизмы транспорта лекарственных средств в кишечнике не зависят от гемодинамики, гемостаза и при отсутствии местных патологических процессов стабилизируются. Для здоровых грудных детей чрескожное всасывание перестает быть актуальным уже на 2 месяце жизни, поэтому накожное нанесение не может быть использовано для получения резорбтивных эффектов.

Анатомо-физиологическими особенностями детей грудного возраста являются:

- 1) высокое содержание жировой ткани,
- 2) высокое содержание внеклеточной жидкости в организме,
- 3) высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера (от периода новорожденности до 1 года она постепенно снижается и достигает взрослого уровня к 3 годам).

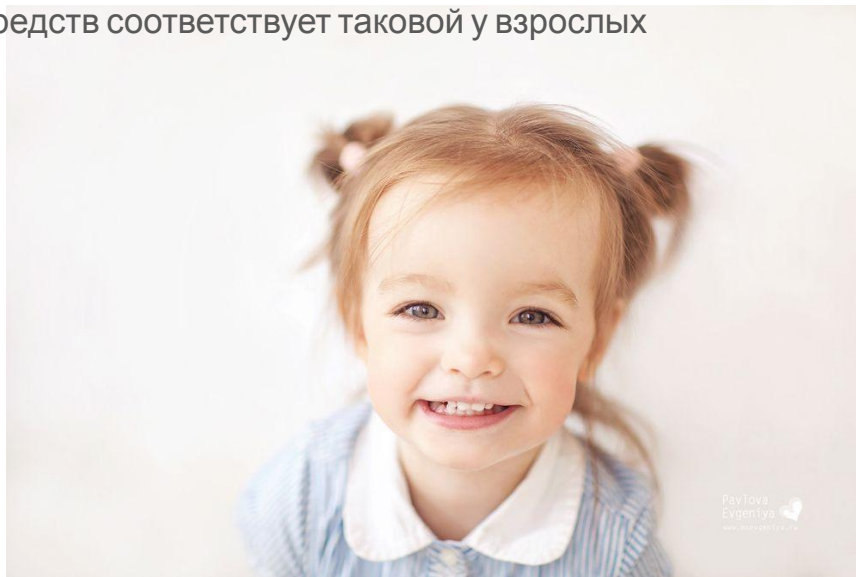
Дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет) наименее изучены с точки зрения клинической фармакологии. Для этой возрастной группы характерны:

- ✓ высокое кровоснабжение,
- ✓ небольшая мышечная масса,
- ✓ низкое содержание жировой ткани,
- ✓ быстрое всасывание,
- ✓ активная перистальтика на фоне уже сформированных и созревших механизмов транспорта через кишечную стенку.

Фармакологический эффект наступает быстро при всех путях поступления лекарств. По сравнению с взрослыми лекарства депонируются в меньшей степени.

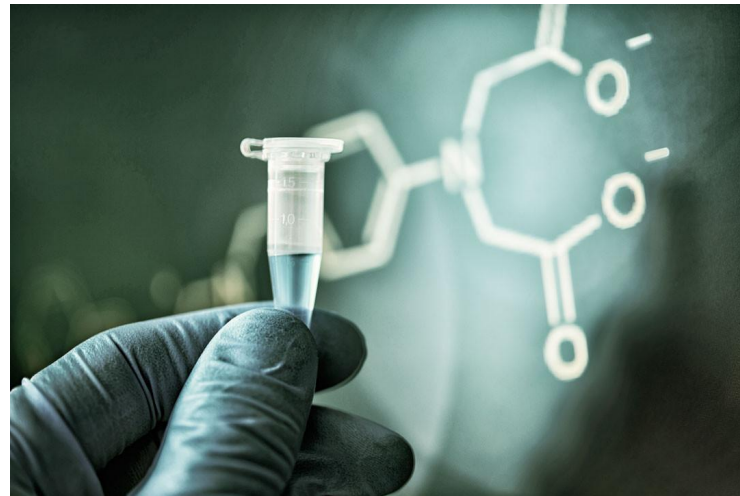


После 3 лет жизни ребенка скорость биотрансформации постепенно снижается до взрослого уровня. Элиминация лекарств через почки практически не отличается от взрослых показателей. После 5 лет в связи с анатомо-физиологическим совершенствованием функциональных систем фармакокинетика лекарственных средств соответствует таковой у взрослых



Особенности клинических испытаний ЛС

В педиатрии допустимы лишь исследования, направленные на улучшение состояния больных (новые схемы лечения, новые лекарственные препараты, прошедшие все необходимые этапы исследований, в том числе на взрослых пациентах)



Среди всех типов клинических испытаний лекарственных препаратов в педиатрии допустимыми можно считать лишь открытое и простое «слепое» исследование

Двойной и тройной типы слепых плацебо контролируемых фармакологических исследований могут применяться у детей в исключительных случаях и допустимы лишь при сравнительном исследовании препаратов сходного действия



Сравнение эффективности испытуемого препарата с действием других лекарств или предшествующей терапией, изменение курса лечения, а также дозы медикамента обычно не являются проблемой при проведении этической экспертизы

Сложности вызывает, как правило, определенная протоколом, необходимость проведения плацебо – контролируемого исследования или наблюдения детей, не получающих лечение



При фармакологических исследованиях в педиатрии возникает сложная схема юридических и этических взаимоотношений, так как разрешение на проведение эксперимента дает родитель или опекун, который, не подвергаясь непосредственно фармакологическому воздействию, должен нести юридическую ответственность за последствия исследования перед своим ребенком



При возможности выбора характера исследования педиатр должен отдавать предпочтение неинвазивным, безболезненным методам.

Инвазивность исследования должна быть строго ограничена лишь набором методик, направленных исключительно на пользу больного и необходимых по клиническим показаниям




В педиатрии при проведении клинических испытаний лекарственных средств допустимо использовать:

Исследование экскретов

Функциональные исследования (без использования радиационных)

Забор крови из вены и эндоскопические методы обследования допустимо применять только тогда, когда они необходимы для уточнения диагноза или полноты выздоровления





Специалисты, являющиеся организаторами и мониторами исследования заинтересованы изначально и не должны иметь отношение к решению вопроса о правомерности проведения испытания на данном ребенке

Лечащий врач заинтересован лишь в эффективности лечения больного и окончательное принятие решения о возможности проведения эксперимента остается за ним. Любые попытки заинтересовать его материально можно расценивать как неэтичные и юридически неправомерные

В педиатрии не могут широко применяться двойное и тройное «слепые» исследования, когда лечащий врач, не обладающий информацией о препарате, не может оценить степень риска для пациента

Основным положением испытания фармакологических препаратов в педиатрии является польза для маленького пациента и основополагающий принцип врачебной этики «не навреди» становится особо актуальным




Дозирование детских ЛС

Лекарственное средство детям принято назначать из расчета на 1 кг массы тела, на 1 м² поверхности тела или на год жизни ребенка. Существуют различные подходы к расчету доз для детей на основе дозы лекарственного препарата для взрослого:

- исходя из массы тела (правило Кларка);
- исходя из возраста (правило Янга);
- исходя из площади поверхности тела;
- на основе дозис фактора.





Расчет дозы детям исходя из массы тела осуществляется по следующей формуле (правило Кларка):

$$\text{Доза} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{Масса тела ребенка (кг)}}{70}$$

Пример 1. Рассчитаем дозу для новорожденного по правилу Кларка исходя из массы тела.

Масса тела новорожденного 3 кг. Средняя терапевтическая доза лекарственного препарата для взрослого 350 мг.

$$\text{Доза} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{Масса тела ребенка (кг)}}{70} = 350 \times \frac{3 \text{ кг}}{70 \text{ кг}} = 15 \text{ мг}$$

Таким образом, доза лекарственного препарата для ребенка составляет 15 мг.



Расчет дозы лекарственных средств для детей, исходя из возраста основаны на правиле Янга:

$$\text{Доза} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{Возраст ребенка (годы)}}{\text{Возраст ребенка (годы)} + 12}$$

Пример 2. Проведем расчет дозы для 6 летнего ребенка. Доза для взрослого составляет 350 мг.

$$\text{Доза} = \text{доза взр.} \times \frac{\text{Возраст ребенка (годы)}}{\text{Возраст ребенка (годы)} + 12} = 350 \times \frac{6}{6 + 12} = 117 \text{ мг}$$


Доза лекарственного препарата для шестилетнего ребенка составит 117 мг.



Расчет на площадь поверхности тела.

Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить при расчете от величины массы тела больного к площади поверхности тела

Масса тела (кг)	Приблизительный возраст	Площадь поверхности тела, м ²	Процент от дозы взрослого, %
3	новорожденный	0,2	12
6	3 месяца	0,3	18
10	1 год	0,45	28
20	5,5 года	0,8	48
30	9 лет	1	60
40	12 лет	1,3	78
50	14 лет	1,5	90
60	Взрослый	1,7	102
70	Взрослый	1,76	103



Пример 3. Расчет дозы для новорожденного ребенка. Доза лекарственного вещества составляет 5 мг/кг для взрослого больного.

Доза для взрослого пациента составит – $70 \text{ кг} \times 5 \text{ мг/кг} = 350 \text{ мг}$.


Проведем перерасчет дозы на массу тела новорожденного, равную 3 кг.

Проведем перерасчет дозы с учетом площади поверхности

Поправочный коэффициент равен 0,12 (12%)

Доза = расчетная доза \times коэффициент = $117 \times 0,12 = 14,04 \approx 14 \frac{\text{мг}}{\text{кг}}$.

Доза данного лекарственного средства для новорожденного составляет: 14 мг/кг



Для детей с избыточной или недостаточной массой тела целесообразно определять индивидуальную дозу на **основе "ДОЗИС-ФАКТОРА"**.

С этой целью дозу для взрослого, выраженной на 1 килограмм массы тела, перемножают на дозис-фактор, который индивидуален для каждого возраста ребенка. Расчеты, основанные на "дозис-факторе" учитывают коэффициент перерасчета дозы в различных возрастных категориях

Возраст (лет)	"дозис-фактор"
0-1	1,8
1-6	1,6
7-10	1,4
11-12	1,2
взрослый	1,0



Пример 4. Доза препарата для взрослого человека (масса 70 кг) равна 500 мг.

Рассчитаем дозу для 8 летнего ребенка массой тела 26 кг.

Доза для взрослого равна $500 \text{ мг} / 70 = 7,14 \text{ мг/кг}$

Масса тела ребенка равна 26 кг.

Доза лекарственного препарата для ребенка равна $7,14 \times 26 \times 1,4 = 260 \text{ мг}$

Лекарственная форма - это удобная для применения форма, придаваемая лекарственному средству или лекарственному растительному сырью (порошок, таблетки, аэрозоль и др.) и обеспечивающая необходимый лечебный эффект.

Твердые (таблетки, капсулы, порошки, гранулы, и т.д.)

Жидкие (растворы, суспензии, сиропы, капли, настойки и т.д.)

Мягкие (мази, кремы, гели, линименты, пасты, свечи и т.д.)

Пути введения лекарственных веществ в организм делят на две основные группы:

энтеральные (ЖКТ)



парентеральные

Инъекции

Ингаляции

Сублингвальное введение

Нанесение лекарств на кожу и слизистые оболочки

Пероральный способ введения

Достоинства

естественность введения препарата в организм;

удобство и достаточная точность дозирования;

Недостатки

трудность применения этого способа в педиатрии;

влияние цвета, вкуса, запаха лекарств;

влияние пищеварительных ферментов и составных частей пищи на лекарственные вещества;

неэффективность назначения большого количества препаратов ;

зависимость скорости всасывания от наполнения пищеварительного тракта;

Ректальный способ введения

Достоинства

обеспечивает поступление активных ингредиентов большей частью в большой круг кровообращения, минуя печень;

позволяет снизить побочное действие за счет исключения длительного и непосредственного контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта;

Недостатки

выраженные индивидуальные колебания в скорости и полноте всасывания препаратов;

психологические затруднения и неудобства применения

Инъекционный способ введения

Достоинства

быстрота наступления терапевтического эффекта;

отсутствие на пути всасывания препаратов ферментных систем;

отсутствие контакта препарата с кишечной микрофлорой;

Парентерально лекарственные вещества целесообразно вводить при невозможности энтерального применения при резком нарушении кишечного всасывания.

Требования к разрабатываемым лекарственным формам для детей

Лекарственная форма для детей подбирается с учетом возраста ребенка:

Для детей дошкольного возраста рекомендуют преимущественно жидкие формы (сиропы, растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, взвеси, полоскания, растворимые таблетки, гранулы для последующего растворения, капли);

Для детей школьного возраста, кроме указанных лекарственных форм, разрабатываются также таблетки, драже, капсулы, гранулы, ректальные лекарственные формы в соответствующих возрастных дозировках;

Для детей до трех лет не следует выпускать лекарства в виде таблеток или драже, особенно вкусных и ярко окрашенных, привлекательного вида, напоминающих кондитерские изделия;

Все лекарственные формы для новорожденных и детей первого года жизни выпускаются стерильными. Пределы количественного содержания микроорганизмов устанавливают НТД. Они имеют свои особенности и специальные обозначения, отличающих их по количественному содержанию в аналогичных формах биологически активных веществ, форме выпуска, окраске, характеру упаковки и другим параметрам.

При создании лекарственных форм для детей :

Используются только безвредные вспомогательные вещества, преимущественно натуральные продукты;

Их количество должно быть обоснованным, обеспечивать оптимальный терапевтический эффект и стабильность лекарства;

Для окраски следует применять натуральные красители, безвредные в медицинской практике;

Корректирующие вещества должны придавать лекарству приятный легкий вкус и запах и не снижать его активности и стабильности.

Корригенты должны придавать лекарству приятный вкус, запах и цвет, хорошо смешиваться с лекарством, не снижать его активности, стабильности и устойчивости; быть индифферентными или полезными для организма веществами; быть стабильными в определенной области pH, устойчивыми к свету, окислению и восстановлению;

Объем жидкости, содержащей лекарство, не должен быть слишком большим – 2,5 – 10 мл, то есть достаточное количество для минимального курса лечения;

При разработке таблеток и драже для детей следует стремиться к их наименьшему размеру (от 3-4 мм в диаметре и ниже) и двояковыпуклой форме;

Санитарные требования при изготовлении детских лекарственных форм

Изготовлении лекарственных средств в асептических условиях;

В асептическом боксе изготавливают глазные капли, детские лекарственные формы, внутриаптечную заготовку;

Лекарственные вещества, необходимые для приготовления лекарственных средств в асептических условиях, хранят в штангласах, в плотно закрывающихся шкафах;

Штангласы перед каждым заполнением моют и стерилизуют;

Вспомогательный материал готовят, стерилизуют и хранят в закрытых биксах не более 3-х суток;

Вспомогательный материал и укупорочные средства, используемые при изготовлении и фасовке лекарственных средств, готовят, стерилизуют и хранят;

Вскрытые материалы используют в течение суток;

Срок хранения стерильной посуды не более 3 суток;

Идеальным детским лекарством является лекарство, соответствующее возрасту, физиологическому состоянию и массе тела ребенка и доступное в адаптируемой твердой оральной форме, которое можно принимать целиком, растворять в разных жидкостях или разбрызгивать на пищевые продукты, что упрощает его использование среди детей.

Примеры ЛП в педиатрии

Противовирусные ЛС:

- ✓ Анаферон детский
- ✓ Рвирем



- ✓ Агри детский
- ✓ Цитовир-3



Слабительные ЛС:

- ✓ Глицелакс
- ✓ Микролакс



Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору:

- ✓ Линекс для детей
- ✓ Нормобакт
- ✓ Бак-сет беби



Жаропонижающие, обезболивающие ЛС:

- ✓ Максиколд
- ✓ Нурофен детский
- ✓ Панадол детский



Отхаркивающие ЛС:

- ✓ Ацц для детей
- ✓ Бромгексин



Витаминные ЛС:

- ✓ Веторон для детей
- ✓ Юнивит Кидс



Желчегонные ЛС:



✓ Фламин для детей



Список использованной литературы:

1. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Л. : Медицина, 1989.
2. Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология : руководство для врачей. — Л. : Медицина, 1987.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005.-№4.-С. 70-80.
4. Педиатрия : учебник для медицинских вузов / под. ред. Н.П. Шабалова. - СПб.: СпецЛит, 2005.
5. Clinical pharmacology / D.R. Laurence, P.N. Bennet, M.J. Brown eds. — London, 1998.
6. Page C.P. Curtis M.J. Sutter M.C. Integrated Pharmacology. — Barselona : Arte Sobre Papel, 1997.
7. Treluyer J.M., Pons G. //Arch. Pediatr. - 2000. - Vol. 7, No. 12.-P. 1330-1338.
8. Клиническая фармакология у детей [Электронный ресурс]. _ Режим доступа: <http://prizvanie.su/klinicheskaya-farmakologiya-u-detej/>

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

