

# Фармакокинетика и фармакодинамика ЛС в педиатрии.

- **Клиническая фармакология** – наука, изучающая влияние лекарственных средств на организм здорового и больного человека, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности использования их у конкретного пациента.
- **Фармакокинетика** – всасывание, распределение, метаболизм и экскреция лекарственных средств в организме ребенка.
- **Фармакодинамика** – механизмы и эффекты действия лекарственного средства на организм пациента.
- **Фармакогенетика** изучает генетические основы реакции организма на лекарственное средство.

# Особенности фармакокинетики у детей.

- 1. 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.

2. 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.

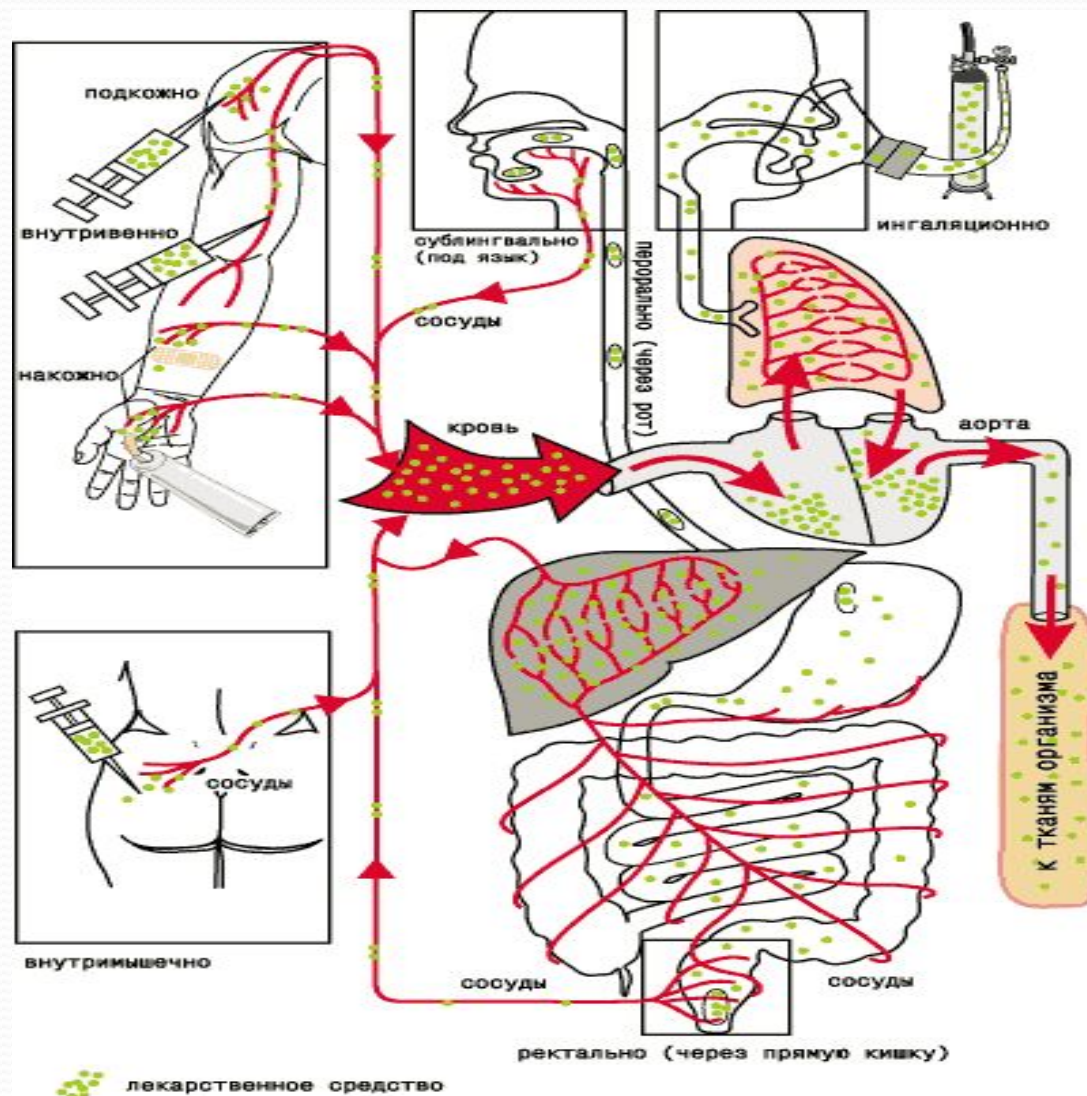
3. Большая проницаемость гистогематических барьеров. Поэтому многие лекарственные вещества, даже плохо растворимые в липидах, значительно легче и скорее, чем у взрослых, проникают в ткани, в том числе и в мозговую ткань. Это обстоятельство требует осторожности при использовании у детей лекарств, способных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

4. Сниженная детоксирующая функция печени при первичной и окончательной инактивации лекарств. Это вызвано: во-первых меньшей активностью микросомальных ферментов, что замедляет окисление экзогенных химических препаратов; во-вторых- недостаточной активностью глюкуронидазной системы. Последнее обуславливает то, что печень ребенка в меньшей степени метаболизирует лекарственные вещества.

5. 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.

# Способы введения лекарств в организм.





# Основные пути введения лекарственных средств



# ВВЕДЕНИЯ.

Основные преимущества этого способа: **естественность введения препарата в организм, удобство и достаточная точность дозирования.** Но есть и ряд недостатков: **трудность (а подчас и невозможность) 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 (многие ферменты, гормоны, антибиотики); зависимость скорости всасывания от наполнения пищеварительного тракта и т. д.** К тому же ВОЗ рекомендует не назначать детям до 7-летнего возраста твердые дозированные формы - таблетки, капсулы (трудность приема).



# Лекарственные формы для перорального применения.

1. Порошки
2. Твердые лекарственные формы (таблетки)
3. Растворы для внутреннего применения.



# Ректальный способ введения.

Ректальная полость может служить альтернативным путем введения ЛС при рвоте, тошноте, при крайне тяжелых состояниях ребенка, при отсутствии их оральных форм. Достоинства применения ректальных форм у детей:

- 1. Вследствие анатомических особенностей лекарства не подвергаются пресистемному метаболизму в печени;
- 2. Отсутствие болезненных ощущений;
- 3. Отсутствие влияния пищи и пищеварительных ферментов;
- 4. Нет раздражающего действия на слизистые оболочки рта, желудка, 12-перстной кишки, тонкой кишки;
- 5. Устраняется вероятность попадания таблетированных форм в дыхательные пути;
- 6. Ректальные препараты не нуждаются в коррегировании неприятного запаха и вкуса;
- 7. Простота применения.

# Парентеральный путь введения.



Преимуществами инъекционного пути введения являются **быстрота наступления терапевтического эффекта, отсутствие на пути всасывания препаратов ферментных систем, инактивирующие лекарственные вещества и т.д.** Дополнительным положительным фактором парентерального введения является отсутствие контакта препарата с кишечной микрофлорой, а соответственно и снижается риск развития дисбиотических нарушений.

Всасывание лекарственных **веществ при внутримышечном введении.** Парентерально лекарственные вещества целесообразно вводить при невозможности энтерального применения при резком нарушении кишечного всасывания. Внутривенное введение предпочтительнее внутримышечного.

Трансдермальный путь введения лекарственных средств имеет преимущества перед введением через рот или парентерально, так как не зависит от рН желудочного содержимого, времени последнего приема пищи, возможностей метаболической активации. Дозированное, постоянное поступление препаратов через кожу исключает большие перепады концентраций, неизбежные при парентеральном пути введения.

Недостатком мягких лекарственных форм (мази, линименты и суппозитории) является то, что они наиболее подвержены микробной контаминации. Проблема обеспечения стерильности мягких лекарственных форм очень сложна. В настоящее время рекомендуется готовить их в асептических условиях, что позволяет частично снизить их микробную контаминацию.

Эндотрахеальное введение ЛС при некоторых патологических состояниях хорошо себя оправдывает. На проникновение препаратов через гемато — бронхиальный барьер влияет:

- 1. Физико-химическая структура лекарств;
- 2. Механизм эндотрахеального введения;
- 3. Факторы самого пациента (функция легких, патология легких, мукоцилиарный клиренс, функция альвеолярных макрофагов и др.)
- Эндотрахеальное введение ЛС, особенно антибиотиков, рекомендуется при лечении тяжелых легочных инфекций, когда в/в и в/м введение недостаточно эффективно.



На распределение ЛС в организме влияют возраст – зависимые факторы. Наиболее значимые из них следующие:

- 1. Объем внеклеточной жидкости. У детей имеет место относительное преобладание внеклеточной жидкости, которое постоянно меняется в процессе роста ребенка. Эту особенность необходимо учитывать, т.к. она влияет на концентрацию ЛС в сыворотке крови. У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет 40%. К году он уменьшается до 25% от массы тела, а в возрасте 12 – 14 лет составляет 17%.
- 2. Количество жиров и мышечной ткани.
- 3. Содержание белка в сыворотке крови, его связывающая способность, а также концентрация различных эндогенных продуктов, способных вытеснять препарат из его связи с белком.

# Медикаментозная несовместимость.

Больному ребенку нередко назначают не одно, а несколько препаратов, полагая, что и в комбинации с другими медикаментами лекарственное вещество дает такой же эффект, что и введенное самостоятельно. На самом же деле лекарственное вещество способно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику других препаратов, вмешиваться в биохимические процессы, лежащих в основе их фармакологического действия., а также привести к их инактивации.

При одновременном применении 3-х медикаментов риск развития побочных эффектов, обусловленных их интеракцией( взаимодействием) составляет 18%, а при использовании 5-6 препаратов возрастает до 81%. При этом указывается на разные виды медикаментозной несовместимости:

- 1. Фармакологическую
- -фармакодинамическую
- -фармакокинетическую
- 2. Химическую

## **Требования рациональной фармакотерапии.**

- Избегать одновременного введения нескольких препаратов.
- Соблюдать правила сочетания препаратов с учетом pH.
- Не смешивать лекарственные вещества, обладающие кислой и щелочной реакцией.
- В истории развития ребенка обязательно отражать фармакоanamнез.
- Вести тщательный учет лекарственной терапии с указанием дозы и путей введения.

Таким образом , проблема взаимодействия препаратов имеет клиническое, а не только теоретическое значение, поскольку чем больше лекарств получает ребенок, тем более непредсказуем результат их взаимодействия. Сообщается о том, что более чем в 20% случаев лекарственные осложнения обусловлены не совместимостью медикаментозных препаратов.

Одной из наиболее существенных причин возникновения осложнений медикаментозной терапии является **полипрагмазия**-одновременное неоправданное назначение больному большого количества лекарственных препаратов или лечебных процедур.

# Нежелательные эффекты лекарственных средств в клинике.

- Согласно определению ВОЗ под **побочным (нежелательным) эффектом** понимают «любой непреднамеренный эффект лекарственного средства, который развивается при использовании его у человека в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическими свойствами».
- Следует различать понятие **побочный эффект** и **неблагоприятная реакция**, под которой понимают вредную и непредвиденную реакцию на лекарственное средство, наблюдающуюся у человека при его использовании в терапевтических дозах с целью профилактики, диагностики, лечения или изменения физиологической функции.