

«Особенности фармакокинетики и фармакотерапии в неонатальном периоде»

Кафедра госпитальной педиатрии с
курсами поликлинической
педиатрии и ПДО КГМУ

ассистент, к.м.н. Вахитова Л.Ф.

ФАРМАКОДИНАМИКА

- - это раздел фармакологии, изучающий **совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.**
- Фармакологические эффекты могут изменяться в зависимости от возраста, пола больного, особенностей течения заболевания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- это раздел клинической фармакологии, предметом которого является **изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.**

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- Энтеральный путь



Per os,



Per rectum.

- Парентеральный путь



в/в введение;



в/м способ;



п/К ;



Местное введение;



Ингаляционный способ.

- Вливаемый раствор **не должен быть гипертоничным**;
- Реже использовать 10% и более концентрированные растворы глюкозы для разведения препаратов для в/в введения;
- Не использовать в качестве растворителя **многокомпонентные** растворы, что может привести к дисионии.

- При коматозном состоянии, обезвоживании, нарушениях сердечно-сосудистой деятельности лекарственное вещество должно вводиться **ТОЛЬКО В/В** из-за возможности токсического эффекта при в/м введении.

Причины меньшей доли связанной фракции лекарств в крови у новорожденных:

- В плазме крови **меньше белков**;
- В их плазме содержится **Fet Alb**, который хуже связывает вещества;
- На 1-й неделе жизни **активирован липолиз**, приводящий к увеличению свободных жирных кислот в крови, которые препятствуют связыванию многих веществ с белками.

- **В эритроцитах новорождённых низкая активность восстанавливающих ферментов и содержится легко окисляющийся Fet Hb;**
- **В плазме крови новорождённых липидорастворимые вещества могут быть в большей концентрации из-за незначительного количества жира в организме (например, дигоксин).**

- **Большее проникновение липидо-растворимых веществ в СМЖ и мозг новорождённых связано с существованием у них **специальных каналов** в клетках эндотелия капилляров мозга и в эпителиальных клетках сосудистого сплетения, через которые проникают вещества из крови в мозг и СМЖ соответственно.**

На кинетику и метаболизм лекарственных препаратов

ВЛИЯЮТ:

1. изменяющийся с возрастом относительный объем распределения жидкостей тела у детей – **относительное преобладание внеклеточной жидкости.** У новорождённых объём внеклеточной жидкости составляет 40% (у недоношенных – 55%). Эта особенность влияет на концентрацию лекарств дифференцированно для водорастворимых и жирорастворимых;

2. замедленные темпы созревания ферментных систем печени, преобразующих лек-ва в неактивные и водорастворимые формы. Прежде всего это относится к полиморфной системе цитохром-р-450-оксидаз, глутатионтрансфераз, ферментных систем глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы и др. Кроме того, у новорождённых и детей раннего возраста в печени имеются такие ферменты, активность кото-рых с возрастом снижается (ф-ты N-метилирования, сульфаттрансферазы);

3. низкая величина почечной гломерулярной фильтрации у детей, ограничивающая процессы выведения лекарств и их метаболитов с мочой. Так абсолютные значения клубочковой почечной фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина у новорождённых составляют 3-5 мл/мин, у взрослых – 120 мл/мин;

4. сниженная способность белков печени (лигандины) и плазмы крови связывать лекарственные препараты и др. ксенобиотики;



5. повышенная проницаемость
мембранных структур капилля-
ров, ГЭБ;

**6. состояние функций щитовид-
ной железы:** при транзиторном
или врождённом гипотиреозе
метаболизм лекарственных в-в
замедлен.

- **Общие условия при проведении фармакотерапии в неонатологии – это:**

- **обеспечение условий оптимальной температуры окружающей среды, влажности воздуха.**
- **динамический контроль за состоянием жизненно важных органов до и в период применения того или иного препарата (круглосуточное определение КОС, K^+ , Na^+ , глюкозы, $Ві$, креатинина, мочевины).**

Для достижения максимального эффекта иммунозаместительной терапии ИГВВ крайне важным является соблюдение следующих правил:

- - раннее начало;
- - строгое соблюдение дозы и кратности введения препарата (пентаглобин вводят 1 раз/день в дозе 3-5 мл/кг/сутки ежедневно в течение 3 дней или через день; от 1 до 5 введений на курс с интервалом от 24 часов до 7 дней);
- - строгое соблюдение скорости введения препарата (пентаглобин вводят со скоростью не более 1,7 мл/кг/час);
- - строгое соблюдение правил хранения и транспортировки препаратов.

Длительность курса антибиотиков зависит:

- - от вида и штамма возбудителя,
- - от выбранного противомикробного препарата,
- - локализации основного очага инфекции,
- - состояния защитных сил ребёнка.

| Препарат | Пути введения | Суточная доза | Кратность назначения в сутки |
|-------------------------|---------------------|--|------------------------------|
| Амикацин | в/в; в/м | от 7,5 до 15 мг/кг | 2 |
| Ампициллин | в/м; в/в | 150–300 тыс Ед/кг | 2–3 |
| Амоксициллин/клавуланат | в/в и перорально | 20–30 мг/кг | 2–3 |
| Ацикловир | в/в медленно | 5–10 мг/кг (разовая) | 2–3 |
| Ванкомицин | в/в медленно | 1 день 15 мг/кг, затем 10 мг/кг | 2 |
| Гентамицин | в/м; в/в перорально | в/м, в/в – 4 мг/кг до 7 дня; в/м, в/в – 6 мг/кг старше 7 дней | 2 |
| Флуконазол | перорально | 3–12 мг/кг | через день |
| Цефуроксим | в/м; в/в | начальная доза – 100 мг/кг, затем 25 мг/кг | 2 |
| Карбенициллин | в/м; в/в | 50–200 мг/кг | 2–3 |
| Цефотаксим | в/м; в/в | 50–100 мг/кг | 2–3 |
| Цефтриаксон | в/м; в/в | 20–50 мг/кг | 1 |
| Меропенем | в/м; в/в | 15–20 мг/кг | 2 |
| Нетилмицин | в/м; в/в | 6–8 мг/кг | 2 |
| Пенициллин | в/м; в/в | 200–300 мг/кг | 3 |
| Рокситромицин | перорально | 5–8 мг/кг | 1–2 |
| Цефтазидим | в/м; в/в | 30–50 мг/кг | 2 |
| Цефаклор | перорально | 20 мг/кг | 3 |
| Цефоперазон | в/м; в/в | 50–200 мг/кг | 2 |
| Эритромицин | перорально | 20–30 мг/кг | 2–3 |

Примечание: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно.

Допустимые комбинации а/б в неонатологии.

1. Аминогликозид + цефалоспорин
2. Аминогликозид + пенициллин (или полусинтетические пенициллины)
3. Ампициллин + цефалоспорин (предпочтительнее цефотаксим)
4. Меропенем + цефтриаксон

Рекомендуемые и допустимые комбинации а/б в неонатологии.

- **1. пенициллин + аминогликозид;**
- **2. пенициллин + цефалоспорин;**
- **3. аминогликозид + цефалоспорин.**

Рекомендуемая последовательность а/б

| | |
|---------------------------|--|
| Стартовый препарат | «последующий» препарат |
| Пенициллины | Макролиды, цефалоспорины II – III |
| Амоксиклав | Макролиды, цефалоспорины |
| Цефалоспорины | Макролиды, аминогликозиды |
| Макролиды | Цефалоспорины |
| Аминогликозиды | Цефалоспорины, макролиды. |



Аминогликозиды

- объём распределения в организме новорождённого больше, чем у взрослых, поэтому доза препаратов в расчёте на кг массы тела у новорождённых выше. Период полувыведения увеличен за счёт снижения скорости клубочковой фильтрации, что требует коррекции интервалов между введениями.**

Нетромицин.

- - **В/в: при септицемии, шоке, при хронической СН, гематологических нарушениях, тяжелых ожогах, а также у больных с пониженной массой тела.**
- - **Новорожденным (в т.ч. недоношенным) в возрасте до 1 недели - 6 мг/кг/сут (по 3,0 мг/кг вводят каждые 12 ч);**
- - **дети в возрасте от 1 недели до 1 года - от 7,5 до 9,0 мг/кг/сут. (по 2,5-3,0 мг/кг вводят каждые 8ч.).**



Амикацин.

- - **Недоношенным новорождённым**: в начальной дозе — 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 18–24 ч;
- - **Доношенным** начальная доза — 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 12 ч.
- **Продолжительность лечения при в/в введении — 3–7 дней, при в/м — 7–10 дней.**



Тиенам.

- **Детям с массой тела менее 40 кг –**
- **15 мг/кг 4 раза в сутки;**
- **максимальная суточная доза - 2 г.**

Вильпрафен (джозамицин)

- - **Высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов;**
- - **Новорождённым и детям до 14 лет - 30-50 мг/кг в сутки в 3 приема в виде суспензии.**
- - **недоношенным противопоказан.**



Тизим (цефтазидим).

- - цефалоспорин 3-го пок-я;
- - назначают 30 мг/кг/сут в 2 приёма.

Вицеф (цефтазидим).

- - цефалоспорин 3-го пок-я;
- - назначают 30 мг/кг/сут в 2 приема.



Талцеф (цефотаксим).

- - цефалоспориин 3-го пок-я;
- - Недоношенным и новорожденным до 1 нед - в/в, 50 мг/кг каждые 12 ч;
- в возрасте 1-4 нед - в/в, 50 мг/кг каждые
- 8 ч;

Клафоран (цефотаксим).

- - цефалоспориин 3-го поколения;
- Недоношенным детям до 7 дней жизни - 50-100 мг/кг/сутки (2 раза через 12 час) в/в.
- - Недоношенным детям 7-28 дней жизни - 75-150 мг/кг/сутки (3 введения внутривенно с интервалом 8 часов).



Сульперазон (цефоперазон + сульбактам).

- - **10 мг/кг каждые 12 час.**
- **Эдицин (ванкомицин)**
- - **чувствителен в отношении гр+ флоры.**
- - **по 15 мг/кг, а затем 10 мг/кг каждые 12 час.**

Нетилмицин (нетромицин).

- - аминогликозид 3-го пок-я.
- Новорожденным до 1 недели - 6 мг/кг/сут (по 3,0 мг/кг каждые 12 ч);
- - дети в возрасте от 1 недели до 1 года - от 7,5 до 9,0 мг/кг/сут. (по 2,5-3,0 мг/кг вводят каждые 8ч.);

Амикацин.

- - **аминогликозид 3-го пок-я.**
- - **Недоношенным новорожденным: в начальной дозе — 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 18–24 ч;**
- - **доношенным начальная доза — 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг каждые 12 ч.**
- - **Продолжительность лечения при в/в введении — 3–7 дней, при в/м — 7–10 дней.**

Сульфаниламиды

- **повышенный риск «ядерной» желтухи** (конкурентное вытеснение V_i из связи с белками плазмы крови и **гемолитической анемии** (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). **Противопоказаны** новорождённым, кроме врождённого токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии.

Five decorative circles are arranged horizontally at the top of the slide. From left to right: a solid light purple circle, a white circle with a light purple outline, a solid light purple circle, a white circle with a light purple outline, and a solid light purple circle.

Цефтриаксон

- – повышенный **риск «ядерной» желтухи** и осложнений со стороны **ЖВП** в детском возрасте. Следует избегать назначения новорождённым, при необходимости применять цефотаксим. С осторожностью назначать детям с заболеваниями ЖВП и поджелудочной железы.

Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы

- **– увеличен период полувыве-
дения из организма вследствие
сниженной скорости клубочко-
вой фильтрации и канальцевой
секреции.**

Тетрациклины

- – риск нежелательного влияния на костную ткань и зубы.

Противопоказаны детям до 8 лет.

● Нитрофураны

- – риск гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Противопоказаны новорождённым.

Хинолоны / фторхинолоны

- **риск нарушения формирования костно-суставной системы и гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Применение детям до 3 лет нежелательно.**
Фторхинолоны официально не разрешены для применения у детей, однако по мнению международных экспертов их можно назначать при тяжёлых инфекциях при отсутствии альтернативы.

Кратность назначения антибиотиков

- **Доношенным новорождённым:**
- - в первые 2 суток жизни - 2 раза с интервалом 12 часов.
- - от 3 дней до 2 недель – 3 раза каждые 8 часов,
- - с 15-го дня– 4 раза каждые 6 часов.
- **Недоношенным новорожденным:**
- - на первой неделе - каждые 12 час,
- - на 2-4 неделе – каждые 8 часов,
- - после 4 недели – каждые 6 часов.

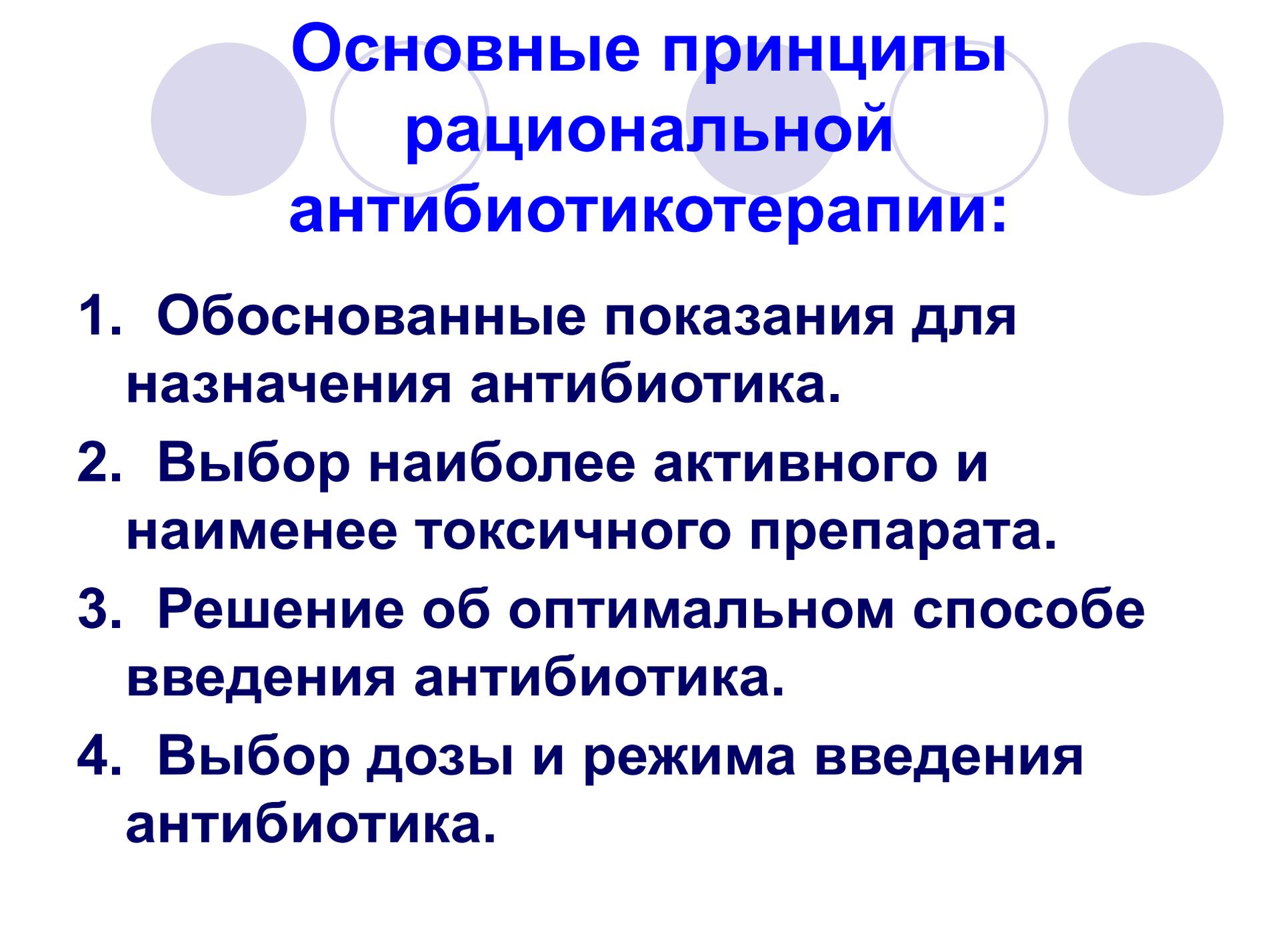
- **Комбинация антибиотиков** показана при тяжёлых заболеваниях новорождённых: сепсисе, менингите, аспирационной пневмонии, инфекции мочевых путей, инфицировании в процессе реанимации.
- Рекомендуется сочетать не более 2 антибиотиков, учитывая механизм их действия.

- При ГВЗ у новорождённых антибиотикотерапию продолжают **весь острый период и спустя 3-5 дней** после клинического улучшения. При тяжёлом течении заболевания и наличии множества очагов терапию можно продлить **на 2-3 недели**. Если лечение проводится антибиотиками, к которым возбудитель чувствителен, и нет признаков побочного эффекта, допустима длительность терапии в течении **3-4 недель**.

- **Антибиотикотерапию у новорождённых нельзя проводить без учёта физиологических особенностей их организма, специфики возбудителей заболевания, механизма действия самих антибиотиков и вызываемых ими побочных реакций. Выбор антибиотиков для новорождённых должен быть ограничен.**

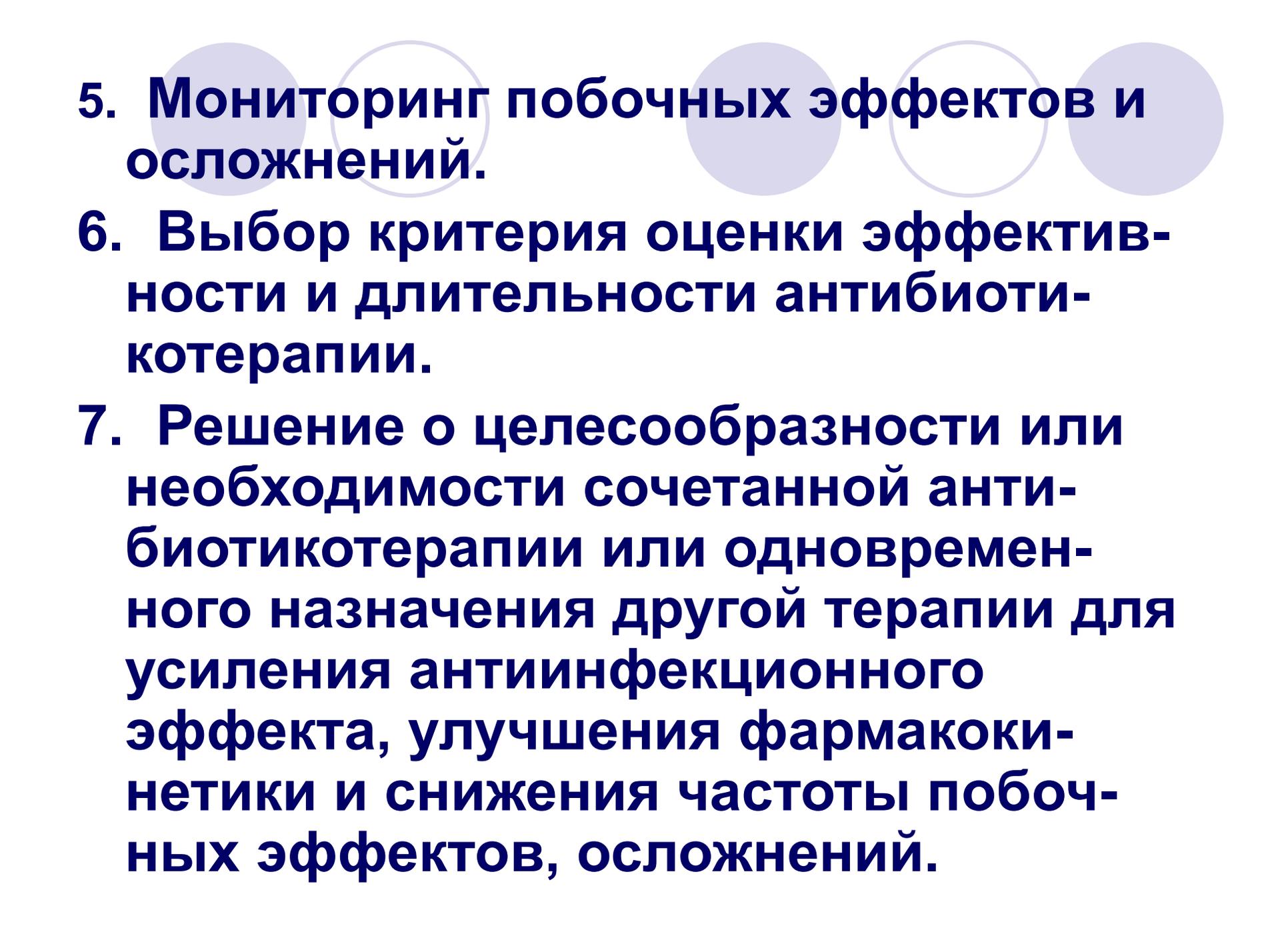
Правилом для рациональной антибактериальной терапии должно быть

- **раннее** бактериологическое исследование (до начала антибиотикотерапии!) больного при подозрении на бактериальную инфекцию.



Основные принципы рациональной антибиотикотерапии:

- 1. Обоснованные показания для назначения антибиотика.**
- 2. Выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата.**
- 3. Решение об оптимальном способе введения антибиотика.**
- 4. Выбор дозы и режима введения антибиотика.**

- 
- 5. Мониторинг побочных эффектов и осложнений.**
 - 6. Выбор критерия оценки эффективности и длительности антибиотикотерапии.**
 - 7. Решение о целесообразности или необходимости сочетанной антибиотикотерапии или одновременного назначения другой терапии для усиления антиинфекционного эффекта, улучшения фармакокинетики и снижения частоты побочных эффектов, осложнений.**

Условия рациональной антибиотикотерапии.

- **Этиотропная терапия**, предусматривающая определение вида возбудителя как по клинической картине, так и по лабораторным данным (обязательность бактериологического обследования, рациональность объема и условий его выполнения).
- **Антибиотикограмма** – резистентность или чувствительность возбудителя к антибиотикам: клиника, эпидемиология, антибиотикограмма выделенного возбудителя у больного до и на фоне антибиотикотерапии.

- **Учет тяжести и локализации инфекционного процесса**, ибо разные антибиотики обладают неодинаковой фармакокинетикой и способностью проникать в те или иные ткани и органы.
- **Учет сопутствующей патологии и терапии.**
- **Возраст, масса тела и зрелость новорождённого.**
- **Знание особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика в неонатальном периоде.**
- **Учёт инфекционных процессов и антибиотикотерапии матери.**

Флуконазол (дифлюкан).

- у новорождённых флуконазол выводится медленно.
- Первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (3-12 мг/кг/сут), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч.
- Детям в возрасте 3-х и 4-х недель ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Лекарства и вскармливание грудным молоком

- **Влияние лекарств на плод возможно и при попадании лекарства ребёнку с грудным молоком во время кормления. Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в молоко матери. Поэтому, без назначения врача ни в коем случае принимать лекарственные препараты кормящим не стоит! Особенно это касается антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, поскольку они способны, проникая в молоко, оказывать неблагоприятное воздействие на организм ребёнка: могут пострадать печень и почки, может нарушиться баланс микрофлоры кишечника и процесс полового развития.**