

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

ВІКОВІ АСПЕКТИ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Навчальний посібник

для студентів медичного факультету вищих медичних навчальних закладів

III-IV рівнів акредитації МОЗ України,

лікарів-інтернів терапевтичного профілю, сімейних лікарів

за редакцією академіка НАМН України,

д.мед.н., професора О.М. Біловола

Харків

ХНМУ

2018

УДК 615.015-053

Затверджено на засіданні Вченої
Ради ХНМУ 20.09.2018
Протокол №7

Колектив авторів: О.М.Біловол, І.І. Князькова, В.В.Златкіна,
В.П.Денісенко, В.Д.Немцова, І.А. Ільченко, О.М. Кірієнко, В.І.Корнійчук

Бібліографія:

Вікові аспекти фармакотерапії/під редакцією О.М.Біловола. Харків: Изд-во ХНМУ, 2018, 90с.

Посібник віддзеркалює сучасні принципи фармакотерапії з урахуванням вікових особливостей. Представлена детальна інформація щодо принципів призначення, взаємодії та побічній дії лікарських засобів в залежності від віку пацієнта, що має особливе значення в практиці сімейного лікаря, лікаря загальної практики.

УДК 615.015-053

© ХНМУ,2018,© О.М.Біловол, І.І. Князькова, В.В.Златкіна,
В.П.Денісенко, В.Д.Немцова, І.А. Ільченко, О.М. Кірієнко, В.І. Корнійчук,
2018

Фармакотерапія є важливою складовою внутрішньої медицини, приймаючи до уваги велике значення медикаментозної терапії багатьох захворювань та станів. На даний час кількість лікарських засобів, що є в розпорядженні лікарів, вимірюється десятками тисяч. При цьому наростає і кількість реєстрованих побічних ефектів фармакотерапії. Відомо, що постнатальний період розвитку людини складається з багатьох етапів, починаючи з новонародженості, та закінчуючи старечим віком, кожен з яких має свої фізіологічні та морфологічні особливості. Представляють інтерес особливості застосування лікарських засобів в різні вікові і фізіологічні періоди, коли існують особливості фармакотерапевтичних підходів. Так фармакологічна відповідь у дітей може значно відрізнятись від дорослих, перш за все, через «незрілості» систем розподілу, метаболізму і виведення лікарських засобів. Однією з особливостей фармакотерапії похилого віку є зміна фармакодинаміки і фармакокінетики препаратів при старінні. Саме тому вікові зміни фармакокінетичних процесів роблять значний вплив на чутливість до лікарських засобів, що необхідно враховувати як при виборі самого препарату, так і при режимі його дозування.

Даний посібник містить відомості з основних питань фармакотерапії різних вікових груп, що необхідні для глибшого розуміння тактики ведення хворих. Особлива увага надана взаємодії та побічній дії лікарських засобів в залежності від віку пацієнта. Викладені в посібнику відомості базуються на останніх вітчизняних та міжнародних рекомендаціях та протоколах ведення хворих різного віку, даних доказової медицини. Зручно сформовані схеми, таблиці та алгоритми дозволять не тільки практикуючим лікарям, а й студентам швидко знайти відповідь на питання та засвоїти матеріал. Представлений навчальний посібник є сучасним методичним виданням, підготовленим авторитетним висококваліфікованим авторським колективом.

Бажаємо, щоб дане видання сприяло покращенню знань та умінь особливо лікарями первинної ланки. Автори готові уважно розглянути та будуть вдячні за усі побажання та пропозиції.

О.М. Біловол

Дійсний член (академік) НАМН України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету, Заслужений діяч науки і техніки України, Заслужений лікар України.

ЗМІСТ

Тема	Стор.
Розділ 1. Клінічна фармакокінетика в залежності від віку. Фармакодинаміка лікарських засобів, взаємозв'язок між фармакодинамікою і фармакокінетикою.	5
Розділ 2. Основні принципи фармакотерапії в аспекті вікових особливостей. Взаємодія лікарських засобів в залежності від віку пацієнта. Побічна дія лікарських засобів у віковому аспекті.	15
Розділ 3. Особливості клінічної фармакології у вагітних жінок. Особливості клінічної фармакології у лактуючих жінок.	24
Розділ 4. Особливості клінічної фармакології в дитячому віці.	42
Розділ 5. Особливості клінічної фармакології у похилому віці.	70

Розділ 1.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОКІНЕТИКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ.

ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФАРМАКОДИНАМІКОЮ І ФАРМАКОКІНЕТИКОЮ

Після надходження лікарського засобу (ЛЗ) в організм одночасно починаються процеси його перетворення:

- 1) Кількісні зміни концентрації ЛЗ в часі – процеси, які описує фармакокінетика.
- 2) Взаємодія ЛЗ з молекулярними мішенями в органах і тканинах організму, з якими саме й пов'язаний терапевтичний ефект і побічні реакції (ПР) ЛЗ – питання, які вивчає фармакодинаміка.

Саме ці процеси відіграють важливу роль у механізмах дії ЛЗ, без обох цих процесів розвиток терапевтичного ефекту неможливий.

У реальних умовах чіткої межі між фармакокінетичними і фармакодинамічними процесами немає. Порушення будь-якої складової призводить до зміни концентрації ЛЗ в місці дії і відповідно - до зниження ефективності терапії або підвищення ймовірності розвитку ПР.

Тобто, **фармакодинаміка** — це наука про дію ліків на тіло людини, тоді як **фармакокінетика** — це наука про дію тіла на ліки.

Основні положення, що вивчає фармакокінетика

I. Шляхи введення ЛЗ (ентеральні (пероральний, сублінгвальний, ректальний), парентеральні без порушення цілісності шкіряних покривів (інгаляційний, вагінальний) і всі види ін'єкцій (підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, внутрішньопорожнинні, з введенням в спинно-мозковий канал та ін.)).

II. Всмоктування ЛЗ (в основному відбувається за рахунок пасивної дифузії через мембрани клітин, шляхом фільтрації через пори мембран і піноцитоз). Фактори, що впливають на всмоктування: розчинність речовини у воді та ліпідах, полярність молекул, величина молекули, рН середовища, лікарська форма - біодоступність (кількість незміненої речовини в плазмі крові відносно початкової дози препарату), що враховує втрати речовини при всмоктуванні з шлунково-кишкового тракту і при першому проходженні через печінковий бар'єр (біодоступність при внутрішньовенному введенні приймають за 100%).

III. Розподіл ЛЗ в організмі (залежить від стану біологічних бар'єрів - стінки капілярів, клітинних мембран, плацентарного і гематоенцефалічного бар'єрів). Розподіл ЛЗ також залежить від спорідненості ЛЗ до різних тканин і від інтенсивності тканинного кровообігу (оборотне зв'язування ЛЗ з плазмовими (переважно

альбуміном) і тканинними білками, нуклеопротейдами і фосфоліпідами сприяє їх депонуванню).

IV. Біотрансформація (перетворення) ЛЗ в організмі (кон`югація або метаболічна трансформація).

V. Виведення ЛЗ з організму (в основному здійснюється з сечею і жовчю). Період напіввиведення $T_{1/2}$ відображає час, протягом якого вміст речовини в плазмі знижується на 50%.

Основні положення. Що вичає фармакодинаміка

I. Види фармакологічної дії ЛЗ (місцева, резорбтивна, пряма і непряма, рефлекторна, оборотня, необоротня, переважна, вибіркова, специфічна дія).

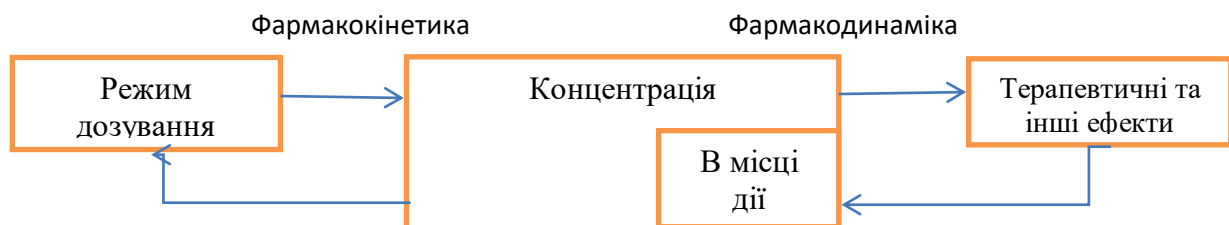
II. Типові механізми дії ЛЗ (міметична, літична, аллостерична, зміна проникності мембран, звільнення метаболіту від зв`язку з білками та ін.).

III. Фармакологічні ефекти - прямі й непрямі.

IV. Види фармакотерапевтичної дії (етіотропна, патогенетична, симптоматична, головна і побічна).

Концентрація ЛЗ в плазмі крові й місце дії, а також розвиток терапевтичних ефектів і ПР визначається режимом дозування ЛЗ.

Співвідношення між фармакодинамікою та фармакокінетикою ЛЗ



Індивідуальний підбір дози і частоти введення ЛЗ – це найважливіша умова ефективності лікування. Схему лікування підбирають таким чином, щоб забезпечити необхідний терапевтичний ефект і звести до мінімуму ризик розвитку ПР.

Вік і ліки

З віком значно змінюється чутливість організму до ліків. Виділяють дві категорії пацієнтів, які потребують ретельного підбору терапії - діти (до 14 років) і люди похилого віку (старше 65 років), для яких в силу вікових особливостей організму потрібно окремо встановлювати дозу і кратність прийому ліків.

Вплив ліків на організм, тобто його фармакодинамічні властивості, залежать тільки від властивостей ЛЗ і практично не залежать від віку

пацієнта . Тому спеціальних ліків для літніх людей або для дітей не існує. Виняток робиться лише для дітей молодшого віку, лікування яких висуває особливі вимоги не стільки до самого ЛЗ, скільки до лікарської форми, в якій ЛЗ найзручніше може бути застосований у дитини. Дітям частіше дають сиропи, еліксири, порошки, тобто лікарські форми, які їм легше приймати або які можна додавати в їжу при годуванні дитини.

Проте, фізіологічні процеси, що впливають на фармакокінетику ліків (всмоктування, виведення та інші) у дітей і у пацієнтів літнього віку, мають свої особливості, тому часто дозу ЛЗ необхідно зменшувати.

Діти і підлітки до 14 років.

Одним з факторів, що впливають на зміну дозування препаратів, що призначаються дітям, є постійна зміна маси тіла швидко зростаючого організму.

Поправка на кожен рік життя дитини становить приблизно 1/20 дози дорослого людини.

Крім маси тіла, під час дорослішання у дітей значно змінюються і особливості протікання фізіологічних процесів, які саме й визначають фармакокінетику ЛЗ. Цей фактор є дуже важливим та відіграє особливо істотну роль в перші кілька місяців життя.

Період розвитку плода від 28 тижнів до пологів і по 7-у добу життя дитини називають перинатальним періодом. В цей період вплив ЛЗ на організм дитини особливо великий. Це пов'язано з функціональною недостатністю ферментів, незрілістю багатьох систем, в тому числі центральної нервової системи. Деякі з цих особливостей залишаються і на протязі всього першого року життя.

Весь шлях який проходять ЛЗ в організмі людини в будь-якому віці можна розділити на 4 періоди:

- 1 - всмоктування,
- 2 - розподіл,
- 3 - перетворення (біотрансформація),
- 4 - виведення (екскреція).

Кожен з цих етапів особливо в дитячому організмі має свої особливості, які лікар повинен враховувати при призначенні ЛЗ.

Всмоктування ліків у дітей відбувається за тими ж законами, що і у дорослих, але має певні особливості. Наприклад, у дітей мала кількість м'язової маси, тому через цю малу її кількість і недостатності периферичного кровообігу важко передбачити, які результати можуть виникнути при внутрішньо-м'язовому і підшкірному введенні ЛЗ. Препарат може довше залишатися в м'язі і всмоктуватися повільніше, ніж очікувалося, що впливатиме на терапевтичний ефект ЛЗ. Але в якийсь момент можлива активація кровообігу (використання грілки, фізичні вправи), і тоді в загальний кровообіг швидко і несподівано надходить велика кількість ліків. Це може привести до створення високих і навіть

токсичних концентрацій лікарського речовини в організмі. Прикладами препаратів, найбільш небезпечних в таких ситуаціях, є: серцеві глікозиди, антибіотики аміноглікозидного ряду й протисудомні засоби.

У перші роки життя великі зміни відбуваються в шлунково-кишковому тракті дитини. Збільшується утворення та виділення шлункового соку (секреція), змінюються швидкість видалення вмісту з кишечника, відбувається підвищення активності ферментів, збільшується концентрація жовчних кислот та інші чинники, що визначають повноту та швидкість всмоктування ЛЗ з шлунково-кишкового тракту. Інтенсивність перистальтики і, отже, час проходження їжі по кишечнику важко передбачити, тому, якщо перистальтика від якої залежить швидкість ослаблена, то час знаходження ЛЗ в тонкому кишечнику і його всмоктування збільшується, і стандартна доза може виявитися токсичною. При діареї, коли відбувається посилення перистальтики, час проходження їжі, отже, і ЛЗ по кишечнику скорочується, це веде до зменшення всмоктування і зниження терапевтичної відповіді. Знижена активність травних ферментів і жовчних кислот зменшує всмоктування жиророзчинних ліків.

У новонароджених (до 4 тижнів) і грудних дітей (до 1 року) спостерігається підвищена проникність шкіри, тому місцеве застосування ліків або їх випадкове потрапляння на тіло дитини можуть викликати системні і токсичні ефекти через всмоктування препарату прямо через шкірні покриви.

Свої особливості у дітей, в тому числі раннього віку, має і розподіл ліків. В дитячому організмі знаходиться підвищений вміст води.

У новонародженого вода становить 70-75% маси тіла, у той час як у дорослих цей показник дорівнює лише 50-55%. Міжтканинної рідини у дітей також більше - 40% маси тіла, у порівнянні з 20% у дорослих.

Це слід враховувати при визначенні дозування. У меншій мірі це відноситься до жиророзчинних ліків, хоча і вміст жиру в організмі змінюється з віком. Іншим фактором, що впливає на розподіл ЛЗ, є їх зв'язування з білками плазми крові. Як правило, у новонароджених зв'язування з білками ослаблено, тому концентрація вільного препарату в плазмі підвищується. Оскільки саме вільна (незв'язана) речовина надає фармакологічну дію, це може призвести до посилення дії ЛЗ або навіть до проявів токсичності. Наприклад, якщо призначити діазепам в розрахованій відповідно до маси тіла дозі, але не враховувати низького зв'язування його з білками плазми, то можна отримати концентрацію вільного препарату, яка в п'ять разів перевищить концентрацію у дорослих при тій же сумарній (пов'язаний плюс непов'язаний препарат) концентрації у крові. Така доза може з самого початку виявитися токсичною.

Біотрансформація більшості ЛЗ відбувається в печінці. У новонароджених і дітей до 4 років активність ферментів печінки, які

прискорюють і полегшують перетворення ліків, більш низька, ніж у дорослих, тому багато препаратів повільно руйнуються і довго циркулюють в організмі. Період напіввиведення, який характеризує час знаходження ЛЗ в організмі, у дітей раннього віку в 2-3рази вище, ніж у дорослих. Особливо це стосується фенітоїна, анальгетиків, серцевих глікозидів, барбітуратів.

Наприклад, у новонароджених теофілін виводиться з крові вкрай повільно, досягаючи рівня виведення у дорослих тільки через кілька місяців життя дитини. А ось до 1-2 років цей показник починає навіть перевищувати дорослий, але до шкільного віку нормалізується. Тому для підтримки концентрації теофіліну в крові на терапевтичному рівні новонародженому потрібна дуже низька доза, а дітям від 4 місяців до 6 років - більш висока, ніж навіть для дорослих (в перерахунку на масу тіла).

Виведення ЛЗ з організму відбувається головним чином за участю нирок. Анатомічна модель організму у новонароджених дітей розвинена недостатньо, її функція досягає значень, характерних для дорослих (з розрахунку на одиницю площі поверхні тіла), тільки до кінця першого року життя. Тому виведення ліків нирками у немовлят відбувається повільніше, ніж у дітей старшого віку і у дорослих, що також враховується при підборі дози ЛЗ.

Іншою особливістю раннього дитячого віку є незрілість гематоенцефалічного бар'єру, що захищає центральну нервову систему, що створює небезпеку проникнення ліків з крові через цей бар'єр і, відповідно, підвищує ймовірність токсичного впливу на центральну нервову систему, яка і так ще не до кінця сформувалася. Наприклад, з цієї причини дітям до 5 років протипоказане застосування морфіну.

Як видно з наведених прикладів, число факторів, що впливають на вибір препаратів і їх дозування для дітей, надзвичайно велике. Тому проведення лікування дітям потребує ретельного аналізу призначаємих ЛЗ, точного дотримання дози та кратності призначення в залежності від віку дитини.

Раціональний підхід полягає в розрахунку дозування на основі знань фармакокінетики дитячого організму з поправкою на очікувану реакцію і індивідуальні особливості кожної дитини.

Пацієнти старше 65 років.

Іншу вікову групу, фізіологічні особливості якої вимагають коректування доз в сторону зменшення, складають люди похилого та старечого віку. Це пов'язано з тим, що функціональні можливості більшості систем і органів поступово знижуються протягом усього життя. Велика частина пов'язаних з віком об'єктивних біологічних змін не робить практичного впливу на повсякденну активність, але в період хвороби або існування в умовах стресу ці зміни стають дуже важливим фактором.

Зрозуміло, це тільки певна тенденція, не можна вважати вікові зміни вирішальним фактором, що визначає якість життя кожної людини старше певного віку. Приблизно у третини здорових людей вікового ослаблення функцій не відбувається.

Однак з часом накопичується все більше "дрібних поломок". Багато в чому вони обумовлені способом життя, звичками, характером харчування і впливом навколишнього середовища. Частина з них є наслідками перенесених раніше захворювань.

З віком люди починають також по-іншому використовувати ЛЗ. Часто їх приймають значно частіше, оскільки більше хворіють. Крім того, збільшується кількість взаємопов'язаних між собою супутніх захворювань. Лікування кожного з них вимагає призначення особливих засобів, які повинні правильно поєднуватися один з одним.

Найбільш важливими змінами є зниження видільної здатності нирок, погіршення кровопостачання різних органів і тканин, в тому числі печінки через склерозування судин і зниження величини серцевого викиду, зменшення м'язової маси і вмісту альбуміну плазми, накопичення жирової тканини, зменшення вмісту води в тканинах, імовірно обмеження компенсаторних можливостей в зв'язку з віковими змінами в мозку. Всі ці порушення можуть уповільнювати всмоктування ЛЗ, зменшувати інтенсивність біотрансформації і швидкість виведення.

У літньому віці переносимість навантажень, в тому числі і фармакологічних, значно знижена, в зв'язку з чим навіть незначна інтоксикація є серйозною небезпекою. Також зростає ймовірність того, що накопичення в організмі ЛЗ дійде до токсичного рівня при призначенні звичайних терапевтичних доз. Це вимагає зменшення доз і збільшення інтервалів між їх прийомом.

Додатковим фактором ризику для пацієнтів похилого віку є вживання більшої (майже в три рази) кількості ліків в порівнянні з представниками всіх інших вікових груп. Причому жінки використовують велику кількість препаратів в 2 рази частіше, ніж чоловіки. В середньому літня людина отримує близько 18 рецептів в рік, при цьому більше 50% пацієнтів не дотримуються в точності запропонований лікарем режим прийому, а приблизно 25% роблять помилки, що призводять до розвитку побічних дій.

Частота ПР у літніх людей більш ніж у 2 рази вище, ніж у молодих. Число пацієнтів з проявами побічних дій зростає від 10%, коли приймається один препарат, до 100%, якщо в арсеналі хворого 10 ЛЗ.

З віком, мабуть, виснажуються і деякі механізми регуляції гомеостазу - здатності до збереження сталості внутрішнього середовища організму в умовах безперервно мінливого стану зовнішнього середовища. А адже гомеостатичні реакції є важливим компонентом загальної реакції на ЛЗ, вони можуть змінювати характер або інтенсивність відповіді на

введення препарату. Наприклад, збільшення серцевого викиду, необхідне при слабкому або помірному фізичному навантаженні, відбувається у людей похилого віку не за рахунок підвищення частоти серцевих скорочень, як у молодих людей, а в результаті збільшення ударного об'єму (кількість крові, яка викидається серцем при черговому скороченні).

У старості у більшості літніх людей підвищується кров'яний тиск, порушується температурна регуляція (тому старі люди погано переносять зниження температури), підвищується чутливість до снодійних і заспокійливих засобів, анальгетиків. З іншого боку, зменшується вираженість реакцій на стимулятори і бета-адреноблокатори, що пов'язано зі зміною властивостей і числа бета-адренорецепторів.

З'ясуванням особливостей дії та застосування ліків у людей похилого і старечого віку займаються гериатрическая фармакологія і гериатрическая медицина (від грецького *geron* - старий і *iатros* - лікар), які отримують останнім часом все більшого значення у зв'язку зі значним збільшенням числа літніх людей.

Взаємодія ЛЗ є однією з найважливіших проблем у лікуванні хворих літнього та старечого віку з комплексною хронічною патологією. Наявність одночасно декількох захворювань, хронічний перебіг і тяжкість патологічного процесу потребують одночасного призначення хворим цієї вікової категорії ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, кількість яких досягає 8-10 препаратів на одного хворого. Внаслідок медикаментозної взаємодії може підвищуватися токсичність або знижуватися фармакологічна активність взаємодіючих ліків, і можуть розвиватися ПР.

З віком знижується секреторна й моторна функція шлунка і кишок, спостерігається гіпо- та ахлоргідрія. Тому антацидні засоби, знижуючи кислотність шлункового вмісту, затримують всмоктування в шлунку ліків, які за хімічною структурою належать до кислот (наприклад ацетилсаліцилова кислота), що збільшує їх подразнювальну дію. Чимало людей літнього віку протягом довгого часу отримують нейролептики та антидепресанти, які через холінолітичну дію ослаблюють перистальтику ШКТ та збільшують всмоктування одночасно прийнятих ліків, у зв'язку з чим зростає небезпека розвитку токсичних ускладнень.

У процесі старіння організму зменшується **обсяг розподілу ліків**, що зумовлено такими причинами: зниженням насосної функції серця, порушенням тканинної мікроциркуляції, зменшенням водних запасів організму, збільшенням жирового депо. Унаслідок цього ЛЗ, введені в однакових дозах, виявляються в крові у людей літнього віку в вищих концентраціях, ніж у молодих, що підвищує ризик розвитку ПР.

ЛЗ, які потрапляють до кровеносних судин, переважно зв'язуються з білками плазми. Через вікову гіпоальбумінемію значно **збільшується концентрація вільної фракції препаратів у плазмі крові**, особливо тих, що легко зв'язуються з білками (блокатори кальцієвих каналів, α -

адреноблокатори, деякі ІАПФ, статини). Тому з особливою обережністю слід підходити до одночасного призначення пацієнтам старших вікових груп препаратів, які витісняють один одного зі сполук із білками плазми.

Важливе місце в лікуванні хворих літнього й старечого віку посідають **небажані реакції, які виникають при взаємодії ЛЗ у процесі біотрансформації**. З віком знижується активність мікросомальних ферментів печінки та їх здатність до індукції, тому при призначенні препаратів-індукторів прискорення метаболізму ЛЗ не відбувається, збільшується їх концентрація в крові й можуть розвинути ПР.

Біотрансформація більшості ЛЗ здійснюється при першому проходженні через печінку до того, як препарат потрапить у системний кровоток і реалізує свою дію (пресистемний метаболізм). Частка активної речовини, що досягає системного кровотоку в незмінному вигляді та забезпечує ефект препарату (біодоступність). Одночасне вживання ЛЗ із низькою біодоступністю та ЛЗ, що впливають на пресистемний метаболізм (інгібіторів або індукторів), може значно змінювати концентрацію діючих речовин у плазмі крові і, відповідно, фармакологічну активність та зумовлювати розвиток ПР. Для ЛЗ із високою біодоступністю ризик такої взаємодії менший.

Серед мікросомальних ферментів, що здійснюють біотрансформацію ЛЗ, основне місце належить цитохрому P450 – комплексу білка з гемом (металопротеїном), який забезпечує приєднання кисню. Цитохром P450 має декілька ізоферментів, номенклатура яких визначається подібністю амінокислотних послідовностей.

Фармакокінетична взаємодія між тими ЛЗ, які мають низьку біодоступність і метаболізуються за допомогою ізоферментів цитохрому P₄₅₀ як його субстрати, індуктори чи інгібітори, є клінічнозначущою. Більшість ЛЗ, які використовуються в геріатричній практиці, метаболізуються саме цими ферментами.

Препарати-індуктори (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн, преднізолон) підвищують активність цитохромів P₄₅₀, внаслідок чого у хворих старших вікових груп може знизитись активність одночасно призначених препаратів-субстратів, або можуть продукуватися токсичні метаболіти.

Інгібітори цитохрому P₄₅₀ уповільнюють метаболізм ЛЗ, через що підвищується їх концентрація в крові та зростає ризик виникнення ПР.

З віком **знижується функція нирок, зменшується нирковий кровотік, клубочкова фільтрація та каналцева секреція**. Вікові морфологічні та функціональні зміни головним чином визначають уповільнення ниркової елімінації ЛЗ у старості.

Взаємодія декількох ЛЗ на стадії виведення нирками може призвести до значного порушення екскреції одного з них, підвищення його концентрації в плазмі крові та розвитку ПР.

Унаслідок вікових структурно-функціональних змін при старінні зменшується кількість фармакоректорів, змінюється їх чутливість до ліків. Спостерігаються також зміни вмісту метаболітів, активності ферментів, реакції внутрішнього середовища організму, що зумовлює вікові особливості фармакодинаміки різних груп ліків в організмі пацієнта старечого віку.

Доведено, що з віком зменшується кількість β -адренорецепторів у тканинах, змінюється їх чутливість до стимулюючих та блокуючих впливів. Разом із тим, внаслідок зниження з віком біотрансформації та ниркової елімінації ліків при введенні однакових доз β -адреноблокаторів, їх рівень у плазмі крові в старих пацієнтів у декілька разів вищий, ніж у молодих. Це впливає на частоту ускладнень (брадикардія, гіпотензія, бронхоспазм, набряк легенів) при призначенні цієї групи препаратів хворим віком понад 60 років.

При старінні знижується чутливість барорецепторів каротидного синусу, тому в пацієнтів літнього віку посилюються постуральні реакції при прийомі нітратів та антигіпертензивних засобів.

З віком підвищується індивідуальна чутливість до дії антикоагулянтів. Разом із тим, через вікову гіпоальбумінемію в старості зменшується вміст фракції кумаринів, зв'язаних із альбумінами, і зростає концентрація в плазмі крові їх вільної фракції. Виникає необхідність призначення цих препаратів пацієнтам старших вікових груп у менших дозах. При терапії серцевими глікозидами у хворих літнього віку часто спостерігаються ускладнення, зумовлені більшенням чутливості старого серця до дії серцевих глікозидів унаслідок вікових метаболічних змін показників стану міокарда – електролітного складу, кислотно-лужного балансу, активності мембранозв'язаних ферментів, зокрема транспортних АТФаз, які вважаються специфічними рецепторами серцевих глікозидів.

Одночасне призначення серцевих глікозидів і сечогінних засобів салуретичної дії на фоні вікової гіпокаліємії призводить до вагомої втрати калію, що збільшує токсичність серцевих глікозидів у старечому віці.

Поєднання β -адреноблокаторів із цукрознижувальними препаратами може підсилити дію останніх і призвести до розвитку гіпоглікемічної коми в пацієнтів старших вікових груп.

Вікові зміни фармакокінетики ЛЗ, насамперед їх біотрансформації, значною мірою зумовлюють збільшення кількості ПР у хворих старших вікових груп. Поряд з цим, важлива роль належить підвищеній чутливості фармакоректорів внаслідок вікових змін клітинного метаболізму. Суттєвим фактором ризику розвитку ПР у пацієнтів літнього віку є взаємодія ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, що призначаються для лікування основного та супутніх захворювань. Раціональний вибір ЛЗ з урахуванням вікових змін фармакокінетики, фармакодинаміки та взаємодії ліків за умов вікової поліморбідності сприятиме підвищенню ефективності

та безпечності медикаментозного лікування хворих літнього та старечого віку.

Література.

1. Дозування лікарських засобів. Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів. [Під редакцією В.М. Коваленко. Керівництво по кардіології. Частина 1, 2008. 458 с.](#)

2. Безруков В.В. Вікові аспекти взаємодії фармакокінетики та фармакодинаміки ліків / В.В. Безруков, Л.П. Купраш, Л.М. Єна // Рациональна фармакотерапія. - №2 (23). - 2012. – С.38-41.

Розділ 2.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ В АСПЕКТІ ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ.

Клініцисти повинні чітко знати, що старіння може призвести до таких змін в організмі, які сприяють альтерації фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей багатьох лікарських препаратів, які призначаються для лікування тих чи інших захворювань.

У багатьох випадках фармакологічні зміни, пов'язані з віком, є невираженими і не потребують коригування дози. Деякі препарати слід уникати у пацієнтів похилого віку через погане співвідношення ефективності і толерантності в порівнянні з альтернативами. Однак, багато ліків повинні бути підібрані в залежності від індивідуальної ситуації кожного пацієнта, особливо його ниркової функції і стану харчування.

З одного боку, розподіл лікарського засобу може бути змінено у зв'язку зі старінням через зниження вмісту альбуміну в сироватці крові і зміни складу тіла (**збільшення частки жирової маси і зменшення м'язової маси**).

З іншого боку, з віком **знижується печінковий метаболізм** деяких препаратів, особливо при прийомі ліків, перетворення яких залежить від печінкового кровотоку або P450.

Крім цього, збільшення частоти розвитку **ниркової недостатності** значно зростає з віком, оскільки відбувається зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Тому, ШКФ слід систематично оцінювати у літніх пацієнтів і, при необхідності, слід коригувати дози цих препаратів, що мають значну ниркову елімінацію.

Також, у літніх пацієнтів також можуть розвинути зміни в реакції на ліки, особливо щодо **центральної нервової системи** (підвищена чутливість до будь-якого неврологічного ефекту ліків), **серцево-судинної системи** і ниркового розподілу води і електролітів.

Причому, зниження метаболізму лікарського засобу більш виражено у тих, хто недоїдає або осіб з низькою масою тіла. Як було написано вище, що вміст води в старіючому організмі зменшується, вміст жиру підвищується, тому обсяг розподілу гідрофільних сполук знижується у літніх людей, тоді як кількість ліпофільних препаратів збільшується.

Слід зазначити, що **кишкова абсорбція** більшості ліків не змінюється у літніх людей.

Крім цих фармакокінетичних змін, однією з характеристик старшої вікової категорії є поступове **зниження противорегуляторних (гомеостатических) механізмів**. Тому ефекти ліків зменшуються менше, реакції зазвичай сильніше, ніж у більш молодих, темпи та інтенсивність побічних ефектів вище.

Прикладами ефектів ліків, посилених таким чином, є **постуральна гіпотензія** з препаратами, які знижують артеріальний тиск, сприяють **дегідратації, гіповолемії і порушенню електролітного балансу** - наприклад, діуретики, при прийомі пероральних антикоагулянтів - кровотечі, гіпоглікемії, спровокованої прийомом антидіабетичних засобів, а також роздратування шлунково-кишкового тракту при прийомі нестероїдних протизапальних засобів.

Особливо чутливим до лікарських засобів в літньому віці є мозок. **Психотропні препарати, протисудомні препарати і антигіпертензивні засоби**, що впливають на центральну нервову систему можуть перешкоджати інтелектуальним функціям і координації рухів.

Антимускаринові ефекти деяких антидепресантів і нейролептиків можуть стати причиною ажитації, і делірію у літніх людей.

Отже, у геріатричних пацієнтів лікарські препарати повинні використовуватися дуже обережно, тільки в разі абсолютної необхідності лікарської терапії, дозування повинно бути титрованим до чітко визначеної клінічної або біохімічної терапевтичної мети, і починатися з низької початкової дози.

Як відомо, люди похилого віку є основними споживачами лікарських препаратів. При цьому вони, в зв'язку з наявністю супутніх захворювань, і пов'язаних з віком змін в фармакокінетиці і фармакодинаміці піддаються ризику виникнення побічних реакцій, асоційованих з прийомом ліків.

Важливе клінічне значення має зменшення застосування препаратів, які метаболізуються печінкою. Так, кровотік у печінці характеризується зниженням приблизно на 35% у старшій віковій групі в порівнянні з молодими і зменшенням розмірів печінки приблизно на 24-35%. Відповідно, метаболізм ліків знижується разом з розмірами печінки, і знижується кліренс препаратів, зі зменшенням внутріпечінкового кровотоку.

При нормальному старінні, як правило, зберігається активність ферментів P450, але при наявності супутніх захворювань печінки, рак, травм, сепсису, різних критичних станів, а також ниркової недостатності виникають їх порушення.

Оскільки вплив похилого віку, на появу будь-яких небажаних реакцій лікарської терапії передбачити у окремого пацієнта дуже складно, доцільно починати будь-який препарат в меншій дозі і, поступово збільшуючи її, ретельно відстежуючи сприятливі і несприятливі ефекти.

Управління поліпрагмазією у літніх людях є зростаючою проблемою у всьому світі. Вживання декількох лікарських засобів може призвести до більшої шкоди, ніж користі, оскільки в США приблизно 100 000 смертей від медикаментів відбуваються щорічно. Спеціальні критерії були встановлені компанією Beers (1997) щодо ліків, які необхідно уникати у

літніх пацієнтів. Незважаючи на те, що широко використовувались, клінічні кінцеві точки не були покращені, підкреслюючи необхідність додаткового позитивного маркування ліків, оскільки для даного колективу пацієнтів доступні дані про захворюваність, смертність та безпеку.

Метод FORTA (Fit fOR The Aged, 2015) - це перший підхід, що поєднує позитивне та негативне маркування ліків. Лікам для тяжких захворювань, серед яких гіпертонія, та інш. захворювання були присвоєні літери (A, B, C, D) в списку FORTA відповідно до доказів стосовно вікової відповідності експертною групою за Дельфійською процедурою консенсусу.

За цією системою - препарат класу А - незамінний, препарати В-мають певні обмеження, а препарати С - критичні та потребують ретельного балансу бажаних / небажаних ефектів. D - препарати, як правило, слід уникати.

Електронне посилання на документ - https://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta/FORTA_List_2015_English_light_version.pdf

За допомогою даних рекомендацій передбачається зниження побічних ефектів, що загрожують здоров'ю людей похилого віку, які можуть виникнути і посилитися на тлі прийому інших ліків.

Взаємодія лікарських засобів залежно від віку пацієнтів.

За даними міжнародної літератури, близько 10% населення планети приймають більше одного призначеного лікарського засобу, прихильність до застосування відразу декількох препаратів дуже висока, особливо у літніх людей, жінок і осіб, недавно перебували на стаціонарному лікуванні.

Пацієнти старше 65 років використовують в середньому чотири призначених препарату, тому лікарям важливо знати про клінічно значущих взаємодіях між лікарськими засобами (таблиця 1).

Таблиця 1. Найбільш часті лікарські взаємодії у пацієнтів старшої вікової групи.

Препарат	Взаємодія	Ефект
Інгібітори АПФ	НПЗЗ, коксиби, калій зберегаючі діуретики	Зниження ШКФ, гіперкаліємія
Антидепресанти	карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенитоїн, звіробій	Зниження антидепресивного ефекту
	Вазодилататори, антипсихотичні препарати, трициклічні антидепресанти	Посилення антигіпертензивного ефекту
Антигіпертензивні	НПЗЗ	Зниження

		антигіпертензивного ефекту
	протидіабетичні	Маскування гіпоглікемії
Бета-адреноблокатори	Флуоксетин, пароксетин (особливо в сполученні із метопрололом і пропранололом)	Брадикардія
Кортикостероїди (оральні)	НПЗЗ	Пептична виразка
	карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенитоїн, зверобій	Зниження ефекту кортикостероїдів
Дігосин	НПЗЗ, діуретики, хінідин, верапаміл, дилтіазем, аміодарон	Інтоксикація дігосином
Фторхінолони	Al-Mg містять антациди, залізо, кальцій	Зниження біодоступності
Ліводопа	Залізо	Зниження біодоступності
Препарати літію	НПЗЗ, тiazидні діуретики, антипсихотичні препарати	Інтоксикація літієм
Фентоїн	верапаміл, ділтіазем, аміодарон, флуконазол, міконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, сульфониламід, циметидин, ципрофлоксацин і грейпфрутовий сік	Збільшення токсичності
Препарати сульфонілмочевини	Селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну, хлорамфенікол, антагоністи вітаміну К, фенілбутазон	Гіпоглікемія
Селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну	Діуретики, НПЗЗ	Гіпонатріємія, шлункові кровотечі
Тетрацикліни	Антациди, залізо	Зниження біодоступності
Антагоністи вітаміну К	Ацетилсаліцилова кислота, НПЗЗ, метронідазол, міконазол та інші препарати азольного типу	Кровотечі

Пацієнтам слід роз'яснювати про необхідність **не пити грейпфрутовий сік** або стежити за появою побічних реакцій, якщо вони використовують будь-який з наступних препаратів:

Антиаритмічні засоби: хінідин.

Антагоністи гістаміну: астемізол, терфенадин.

Бензодіазепіни: альпразолам, діазепам, мідазолам, триазолам.
Антагоністи кальцію: дилтіазем, фелодипін, ніфедипін, верапаміл, лерканідипін, нітрендипін.

Препарати для лікування ВІЛ: індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір.

Гормональні засоби: естрадіол, гідрокортизон, прогестерон, тестостерон.

Імуномодулятори: циклоспорин, такролімус.

Макролідні антибіотики: кларитроміцин та еритроміцин.

Статини: аторвастатин, симвастатин.

Інші: арипіпразол, буспирон, дексаметазон, доцетаксел, домперидон, фентаніл, галоперидол, іринотекан, пропранолол, рисперидон, салметерол, тамоксифен, таксол, вінкристин, золпідем.

Також, слід враховувати, що деякі препарати, що містять в собі такий рослинний компонент як **звіробій** (*Hypericum perforatum*), найчастіше це **снодійні** та **седативні препарати**, теж слід використовувати з обережністю, у зв'язку з можливими негативними взаємодіями. Так, експериментально показано, що звіробій і його активний інгредієнт гіперфорин пригнічує зворотне захоплення декількох нейротрансмітерів, таких як серотонін, норадреналін, дофамін, глутамат і гамма-аміномасляна кислота.

Крім цього, доклінічні та клінічні дослідження показують, що звіробій може модулювати активність CYP (3A4, 2E1, 2C19) і експресувати P-глікопротеїн.

У таблиці 2 представлені клінічно значущі взаємодії з препаратами звіробою:

Таблиця 2. Можливі взаємодії при використанні звіробою

	Препарат	Ефект
	Амитриптилін	Концентрація стабільного стану знизилась на 22%
	Циклоспорин	Концентрація стабільного стану зменшилась на 52%
	Дигоксин	Концентрація стабільного стану зменшилась на 25%
	Симвастатин	AUC зменшилась на 50% (зменшення

Звіробій		концентрації)
	Такролімус	Концентрація стабільного стану зменшилась на 80%
	Теофілін	Концентрація стабільного стану зменшилась на 50%
	Антагоністи вітаміну К	МНС на 50% нижче
	Антагоністи кальцію	Зниження концентрації
	Бета адреноблокатори	Зниження концентрації
	Івабрадин	Зниження максимальної концентрації в плазмі і АUC
	Противоракові препарати	Зменшення ступіню міелосупресії

Побічні дії лікарських засобів у віковому аспекті.

Несприятливі побічні ефекти дуже поширені у літніх пацієнтів, оскільки зміни фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей не враховуються належним чином.

Вивчення чутливості до лікарських засобів вимагає вимірювання концентрації лікарського засобу в плазмі, а також вимірювання ефектів лікарського засобу. Фармакодинамічні ефекти визначаються концентрацією препарату в рецепторі, взаємодією рецепторів лікарського засобу (варіації числа рецепторів, спорідненість рецепторів, відповідь другого месенджера і клітинний відповідь), а також гомеостатичною регуляцією.

Деякі важливі фармакодинамічні зміни, пов'язані з віком, показані в таблиці 3.

Таблиця 3. Фармакодинаміческие зміни, пов'язані з віком.

Препарат	Фармакодинамічний ефект	Зміни, асоційовані з віком
Антипсихотичні засоби	Седація, екстрапірамідні симптоми	підвищення
Бензодіазепіни	Седація, шаткість	підвищення
Бета-агоністи	Бронходилятація	зниження
Бета-блокатори	Антигіпертензивний	зниження

	ефект	
Антагоністи вітаміну К	Антикоагулянтний ефект	зниження
Фуросемід	Сечогінний ефект	зниження
Морфін	Аналгетичний ефект, седація	підвищення
Пропофол	Анестезія	підвищення
Верапаміл	Антигіпертензивний ефект	підвищення

Застосування антикоагулянтів

Ряд досліджень показав, що частота випадків кровотеч, пов'язаних з терапією антикоагулянтами (зокрема, варфарином), зростає з віком. Це пов'язано з посиленням інгібування синтезу вітаміну К-залежних факторів згортання в плазмі у літніх людей в порівнянні з молодими пацієнтами.

Система FORTA запропонувала нові рекомендації щодо антикоагулянтів, що призначаються пацієнтам в літньому віці.

Згідно з оцінкою FORTA, немає однозначного визначення необхідності тривалого використання антикоагулянтів при порушенні ритму серцевих скорочень (фібриляції передсердь). Комісія визначила корисними препарати на зразок «не вітамін К пероральні антикоагулянти» і варфарин. Деякі старі антагоністи вітаміну К повинні призначатися обережно, тому що немає достатньої доказової бази для їх застосування.

FORTA розділила антикоагулянти на класи застосовності для літніх людей:

Апіксабан, едоксабан (високі дози) - Клас А - препарати з явною перевагою щодо ефективності і безпеки, що мають доказову базу для зазначених показань.

Ривароксабан, дабігатран, варфарин - Клас В - препарати, що мають як очевидну ефективність, так і обмеження при оцінці безпеки та ефективності.

Аценокумарол, флюїндіон - Клас С - препарати, що мають профіль безпеки, що викликає сумніви. Рекомендується уникати цих засобів в разі довгого переліку призначених ліків і шукати їм альтернативу.

Блокатори кальцієвих каналів

Хоча літні люди менш чутливі до ефектів верапамілу при порушеннях серцевої провідності, у них спостерігається більше зниження артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Це може бути пояснено

підвищеною чутливістю до негативного інотропного і вазодилатируючого ефектів верапамілу, а також зменшеною чутливістю до барорецепторів.

Ділтiazем також демонструє зміни метаболізму, пов'язані з літнім віком, але ці зміни, за деякими літературними даними не впливають на артеріальний тиск або уповільнення серцевого ритму. Введення ділтiazему у вигляді болюсної ін'єкції викликає більше подовження інтервалу PR (дромотропний ефект) у молодих, ніж у літніх людей.

Дигідропіридины спочатку роблять більший вплив на артеріальний тиск у літніх людей, можливо, через вікове зниження реакції барорецепторів, при цьому більший ефект може бути тимчасовим і зникає приблизно через 3 місяці.

За даними FORTA, пролонговані дигідропіридины (амлодипін, лерканідипін) відносяться до класу А, тобто є незамінними з точки зору співвідношення ефективності і безпеки у пацієнтів старечого віку.

Стосовно верапамілу, згідно с цієї шкали він має клас D, препарати з цієї групи слід уникати для застосування у осіб похилого віку.

Бета-адреноблокатори

Нещодавно опублікований Кокранівський огляд бета-блокаторів при гіпертензії робить висновок, що блокатори бета-адренорецепторів не рекомендуються як терапія першої лінії для гіпертонії порівняно з плацебо через їх незначний ефект захисту від інсульту та зниження смертності чи ішемічної хвороби серця, також наявність когнітивних розладів на тлі терапії бета блокаторами.

Стверджується, що використання бета-блокаторів у літніх людей не може бути виправдане через фізіологічні зміни у людей старше 60 років. До них відносяться низький серцевий викид, брадикардія, висока загальна периферична резистентність, зменшення ниркового кровотоку, ШКФ та низька активність реніну в плазмі крові.

Згідно з класифікацією FORTA, бета-блокатори при лікуванні артеріальної гіпертензії мають клас В, що означає (препарати з перевіреною або очевидною ефективністю у людей похилого віку, але обмежені стосовно ступеню впливу та/або безпеки), але водночас у хворих на серцеву недостатність, фібриляцію передсердь вони відносяться до класу А.

Препарати, що впливають на центральну нервову систему.

Багато препаратів, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС), викликають перебільшені реакції у людей похилого віку. Літні пацієнти особливо уразливі для несприятливого впливу антипсихотиків,

викликаючи такі порушення як екстрапірамідні рухові розлади, аритмії і постуральна гіпотензія. Препарати з антихолінергічними ефектами можуть також погіршувати когнітивну функцію і орієнтацію у пацієнтів з холинергічним дефіцитом (хвороба Альцгеймера).

Похилий вік також пов'язаний з підвищеною чутливістю до ефектів бензодіазепінів, у хворих з'являється хиткість. Точні механізми, відповідальні за підвищену чутливість до цих препаратів зі старінням, невідомі. Однак, лікарські препарати можуть проникати в ЦНС з більшою легкістю зі збільшенням віку. Може бути це пов'язано ще і з відмінностями в розподілі лікарського засобу в ЦНС.

У літніх людей зазвичай спостерігається підвищення чутливості до анестетиків (наприклад, пропофол). Нервово-м'язові блокатори не виявляють підвищену чутливість, більш низькі вимоги до дозування обумовлені перш за все зміненою фармакокінетикою.

Нейромускулярні блокатори (сукцинилхолін, панкуроній і атракурій, мивакурій) - це сильні релаксанти м'язів, які зазвичай застосовуються тільки під час операції, щоб запобігти руху м'язів. Вони структурно пов'язані з ацетилхоліном (основним нейромедіатором в організмі), і вони викликають розслаблення м'язів шляхом зв'язування з ацетилхоліновими рецепторами постсинаптично (що запобігає зв'язування ацетилхоліну). Це блокує нервово-м'язову передачу і викликає параліч м'язів.

Цю групу препаратів слід застосовувати лише як додаток до анестезії, коли доступна штучна вентиляція. Дані літератури свідчать про те, що крім самого старіння ці пацієнти страждають на серцево-судинні захворювання, ожиріння, деякі зміни з боку печінки та нирок, тому саме ці стани можуть вплинути на фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості нейромускулярних блокаторів, що підвищує ризик резидуальної блокади та післяопераційних ускладнень.

Також відомо, що чутливість до опіатів підвищується приблизно на 50 % у осіб похилого віку.

Розділ 3.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ТА ЛАКТУЮЧИХ ЖІНОК.

У сучасному світі спостерігається тенденція до погіршення здоров'я жінок дітородного віку і збільшення середнього віку первісток, що зумовлює збільшення частоти використання ЛЗ при лікуванні вагітних. За даними статистики, в США більше половини вагітних жінок вживають різні лікарські препарати. Найчастіше це анальгетики, снодійні, седативні засоби, діуретики, антибіотики, антациди, антигістамінні, відхаркувальні і ін. У ряді випадків через поліпрагмазію (в середньому вагітна приймає чотири ЛЗ, не рахуючи полівітамінів і препаратів заліза) не видається можливим визначити винуватця вад розвитку. У багатьох випадках прийом препаратів стається або до того, як жінка дізнається про свою вагітність, або без консультації лікаря. У зв'язку із цим, у 3-5% новонароджених виявляються вади розвитку, які обумовлені дією ліків на плід. Також слід зазначити, що визначення взаємозв'язків між застосуванням ЛЗ та виникненням патологічних станів утруднено через наявність інших можливих причин аномалій розвитку плода (наприклад, вірусні інфекції, професійні шкідливі фактори, алкоголізм та ін.).

Складність проблеми безпеки застосування ЛЗ для лікування вагітних багато в чому визначає те, що ЛЗ можуть впливати як на процеси формування і функціонування статевих клітин, так і на сам перебіг вагітності (запліднення, імплантація, ембріогенез, фетогенез). У сучасних умовах жодне ЛЗ не впроваджуються в практику без експериментальної оцінки його тератогенності. Клініко-фармакологічний підхід до цієї проблеми, який базується на фармако-епідеміологічних дослідженнях, дозволяє здійснювати ефективну профілактику негативного впливу ліків на мати та плід в умовах постійних змін в організмі жінки, які стаються під час вагітності.

На підставі даних клінічних та експериментальних досліджень ЛЗ за ступенем ризику для плода поділяють на **категорії**, які створені американською адміністрацією з контролю за ліками та продуктами – FDA (Food and Drug Administration):

- А (безпечні при вагітності) – лікарські препарати, які приймалися вагітними без збільшення частоти вроджених аномалій та інших станів у плода.

• В (відносно безпечні при вагітності) – лікарські препарати, які приймаються обмеженою кількістю вагітних та жінками репродуктивного віку без збільшення аномалій та інших станів у немовлят. В дослідженнях на тваринах не було виявлено збільшення частоти пошкодження плоду або були випадки пошкодження без доведеної залежності від застосування препарату.

• С (небезпечні, але терапевтична користь переважає над ризиком для плоду) – ліки, які викликають у тварин в експериментів тератогенну дію або ембріотоксичну дію і можливо можуть викликати зворотні пошкодження плоду або новонароджених. Дослідження на людях не проводилися.

• D (небезпечні, але можуть бути клінічні ситуації, коли терапевтична користь переважає над ризиком) – ліки, які викликають вроджені аномалії або незворотні пошкодження плоду. До групи входять: тетрациклін, [літій](#), [діазепам](#), [індометацин](#), [варфарин](#), [фенобарбітал](#), [вальпроат натрію](#), резерпін, [метотрексат](#), [вітамін А](#) та інші.

• Х (абсолютно протипоказані при вагітності) – ліки небезпечні, з дуже високим ризиком вроджених аномалій або незворотніх пошкоджень плоду. До цієї групи відносяться: препарати статевих гормонів, стрептоміцин, ретиноїди та інші (табл.1).

Таблиця 1. ЛЗ, абсолютно протипоказані при вагітності

Лікарський засіб	Наслідки для плода
Андрогени	Вірілізація, вкорочення кінцівок, аномалії трахеї, стравоходу, дефекти серцево-судинної системи
Ерготамін	Спонтанні аборти, Симптоми подразнення ЦНС
Естрогени	Вроджені вади серця, фемінізація чоловічого плода, аномалії судин
Метилтестостерон	Маскулінізація жіночого плода
Прогестини	Попереково-крижове зрощення, маскулінізація жіночого плода
Хінін	Затримка психічного розвитку, ототоксичність, вроджена глаукома, аномалії сечостатевої системи, смерть плода
Талідомід	Дефекти кінцівок, аномалії нирок, серця, ШКТ
Ретиноїди (Ізотретіонін, Ацетритин)	Аномалії кінцівок, лицьового відділу черепа, аномаліях серця,

ЦНС, сечостатевої системи, недорозвинення вушних раковин.
--

При виборі між кількома препаратами перевагу віддають тому, який належить до вищого рівня. Ідеально призначати такий препарат, який не створює додаткового ризику понад ризик хвороби пацієнтки. Жінка має отримати від лікаря інформацію про потенційний ризик лікування, а також про проблеми, які можуть виникнути за відсутності такого лікування. Основний принцип тут – “чим менше, тим краще, найкраще – жодного препарату”.

На практиці це виглядає так:

- у ситуаціях, коли можна сподіватися спонтанного одужання, слід порадити жінці не приймати препаратів;
- при можливості відкласти лікування до другого триместру, коли вже сформовані органи та системи плоду, а ризик від застосування препарату суттєво зменшується;
- слід призначати найнижчу дозу, при якій проявляється терапевтичний ефект;
- слід віддавати перевагу монотерапії в усіх випадках, коли це можливо.

Принципи фармакотерапії вагітних

- користь медикаменту повинна перевищувати можливу шкоду;
- по можливості уникати застосування ЛЗ в I триместрі;
- не використовувати комбінації ліків та кілька лікарських засобів одночасно;
- застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом мінімального часу;
- при можливості віддавати перевагу лікарським формам;
- інформувати вагітних жінок про необхідність консультації з лікарем з приводу прийому будь-яких ЛЗ;
- враховувати можливу відтерміновану несприятливу дію ЛЗ на ембріон чи плід;
- суворо слідкувати за показаннями у призначення ЛЗ;
- фармакологічна дія препарату в організмі вагітної жінки та в організмі плоду може істотно відрізнятися;
- проникність плаценти збільшується в останньому триместрі вагітності.

При призначенні ЛЗ вагітним слід враховувати наступні фактори:

- Потенційна користь від застосування ЛЗ повинна перевищувати потенційний ризик для вагітної та плода від їх побічних ефектів.

- Жодне ЛЗ (навіть для місцевого застосування) не слід вважати абсолютно безпечним для плоду, оскільки через плаценту проходять більшість ЛЗ з молекулярною масою до 1 кДа, а в ряді випадків і мають велику молекулярну масу, за рахунок піноцитозу і інших транспортних механізмів. Проникність плаценти зростає до 32-35 тижнів вагітності. Стресові ситуації, гестози можуть підвищувати проникність плаценти. При цукровому діабеті, прееклампсії, артеріальної гіпертензії на пізніх термінах вагітності відбувається відносно зменшення швидкості плацентарного кровотоку, що, з одного боку, обмежує надходження ЛЗ до плоду, з іншого - знижує їх зміст в відтікає крові.

- Фармакодинамічні ефекти ЛЗ у вагітних і плода можуть істотно відрізнятися.

- Існує взаємозв'язок між стадією вагітності і дією ЛЗ.

- Деякі ЛЗ можуть надавати відстрочену несприятливу дію на плід.

- Зміна фармакокінетики ЛЗ у жінок під час вагітності визначає необхідність проведення відповідної корекції разової дози, кратності призначення та шляхи введення.

- Тривалість дії ЛЗ у плода (в тому числі і небажаних ефектів) істотно більше, ніж у жінки, що пов'язано з низькою швидкістю їх інактивації і виведенням.

При призначенні медикаментів вагітній жінці слід пам'ятати, що лікарські препарати можуть впливати на дозрівання та функціональну активність статевих клітин, процеси запліднення, імплантації плодового яйця, етапи ембріон- та фетогенезу. Шкода, що наноситься лікарським засобом, залежить від його фармакологічної дії, дози, стадії розвитку плоду.

Критичні періоди вагітності

Порушення розвитку ембріону або його смерть можливі, коли лікарські засоби приймаються незадовго до зачаття, причому як жінкою, так і чоловіком. У внутрішньоутробному розвитку виділяють критичні періоди, які відрізняє підвищена чутливість до тератогенним впливів, в тому числі і до ЛЗ:

1. **Початковий період** внутрішньоутробного розвитку. З моменту запліднення до імплантації бластоцисти (кінець 1-й, початок 2-го тижня вагітності). В цьому періоді спостерігають максимальний ризик

ембріотоксичної дії ЛЗ, який проявляється найчастіше в загибелі зародка до встановлення вагітності.

2. Період ембріогенезу (з 16-го дня після запліднення і до кінця 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Несприятливий вплив ЛЗ проявляється тератогенними і ембріотоксичними, при цьому можливе виникнення вроджених вад розвитку, загибель ембріона, самовільний викидень, передчасні пологи. В період органогенезу і плацентації найбільш чутлива фаза розвитку - перші 3-6 тижні після запліднення (період закладки органів ембріона). Критичні періоди ураження різних органів відрізняються через тимчасові різниці в диференціюванні тканин.

3. Період фетогенезу (з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку і до пологів), під час якого дію ЛЗ можуть викликати уповільнення росту плода. Однак специфічні ефекти не можна повністю виключити, оскільки розвиток очей, вух, зубів, ЦНС займає по часу значну частину фетального періоду. Вплив ЛЗ або інших речовин під час фетального періоду може надавати віддалене вплив на поведінкові реакції і психічний розвиток дитини.

Ліки, які вагітна отримує в пізній період вагітності, можуть викликати проблеми під час пологів або відразу після них; в результаті може настати смерть, оскільки використання медикаментів часто викликає дихальну недостатність. Особливо це небезпечно для недоношених немовлят, оскільки їх легені ще недостатньо розвинуті.

Існує багато препаратів, які потенційно небезпечні з точки зору тератогенезу, і їх дія може проявлятися при наявності певних сприятливих чинників. З цієї позиції важливо при призначенні ліків дітородного періоду серйозно віднестися до оцінки співвідношення користі та ризику препарату, який призначається під час вагітності. Це – основний принцип, яким керуються у призначенні ліків вагітним. Потенційний ризик препарату для дитини найчастіше визначають лише на основі припущень, оскільки така інформація є переважно результатом експериментальних досліджень на тваринах або повідомлень про окремі випадки, тоді як ретельного клінічного випробування препарату в цьому аспекті, зазвичай, не проводять. Не менш важливим є також виключення вагітності при призначенні препаратів з тератогенними властивостями.
Механізми тератогенних ефектів:

- пряма дія препаратів на генні структури;
- дефіцит фолієвої кислоти;
- порушення проникнення кисню через плаценту.

Вищеперераховані впливи можуть посилюватися чинниками зовнішнього середовища (опромінення, гіпертермія, віруси, бактерії та ін., канцерогени, промислові тератогени, похідні рослин та грибків) та

ендогенними чинниками (стреси, ситуації, при яких відбувається персистенція овоцита).

Окрім того в організмі вагітної можуть статися зміни, які здатні змінити фармакокінетику та фармакодинаміку медикаментів. При вирішенні питання вибору фармакотерапії при вагітності слід враховувати:

- рекомендації авторитетних літературних джерел;
- категорії FDA;
- рекомендації фірми-виробника;
- критичні періоди розвитку ембріону;
- ступінь ймовірності впливу ендогенних та екзогенних чинників на ембріон;
- можливість негативного впливу патологічного стану вагітної на ембріон, плід.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у вагітних

На проникнення препаратів через плаценту впливають фізико-хімічні властивості (молекулярна маса, розчинність у ліпідах, ступінь іонізації, концентрація, ступінь зв'язування ліків з білками плазми), а також стан плаценти, швидкість кровотоку в плаценті.

При збільшенні терміну вагітності проходження ліків через плаценту в кровотік плода та амніотичну рідину збільшується. Більшість препаратів проникають через плаценту за рахунок дифузії та/або активного транспорту.

Лікарські засоби можна поділити на три групи:

1. Лікарські засоби, які не проникають через плаценту, і тому не чинять безпосередньої шкоди плоду.
2. Лікарські засоби, які проникають через плаценту, але не чинять шкоди плоду.
3. Лікарські засоби, які проникають через плаценту та накопичуються в тканинах плода, при цьому існує небезпека пошкодження плода.

До фізіологічних змін, які можуть призводити до зміни фармакокінетики лікарських препаратів в організмі жінки, особливо, якщо вагітність перебігає із патологією, порівняно з рівнем концентрації у невагітних відносяться:

- збільшення внутрішньо-судинного об'єму;
- збільшення швидкості клубочкової фільтрації;
- зниження рівня білків плазми крові, що приводить до зниження зв'язку препарату з білками крові та збільшенню концентрації кліренса препарату;

- витончення плаценти, збільшення трансплацентарної дифузійної здатності, в результаті чого підвищується здатність проникнення ліків через плаценту;

- зниження рухової активності ШКТ, що супроводжується затримкою всмоктування ліків при прийомі всередину;

- пришвидшення руйнування препаратів в печінці.

Всмоктування. Під час вагітності знижені скорочувальна і секреторна функції шлунку, що призводить до уповільнення всмоктування погано розчинних ЛЗ. У той же час всмоктуваність інших ЛЗ може бути підвищена в результаті збільшення часу перебування в кишечнику, викликаного зниженням його моторики. Індивідуальні відмінності в адсорбції ЛЗ у вагітних залежать від терміну вагітності, від стану серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛЗ.

Розподіл. Під час вагітності зміни об'єму циркулюючої крові, кількості води, жиру, фільтрації, змісту білків в плазмі впливають на швидкість і ефективність розподілу ЛЗ.

Збільшення обсягу позаклітинної рідини, об'єму циркулюючої крові, ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації у вагітної, а також надходження ЛЗ в організм плоду і амніотичну рідину призводять до зниження концентрації деяких ЛЗ в плазмі крові вагітних (у порівнянні з невагітними).

Під час вагітності та в ранньому післяпологовому періоді (з 15-го тижня вагітності і до 2 тижнів після пологів) відзначено зменшення зв'язування ЛЗ з білками плазми, насамперед з альбумінами, що обумовлено зниженням їх кількості (15-30%), конкуренцією за зв'язування з білками між ЛЗ і ненасиченими жирними кислотами, концентрація яких під час вагітності значно зростає. Зниження ступеня зв'язування з білками призводить до того, що концентрація вільної фракції ЛЗ значно підвищується (наприклад, діазепаму - більш ніж в 3 рази).

Метаболізм. Під час вагітності відзначається різноспрямована зміна активності багатьох печінкових ферментів, що беруть участь в фазах метаболізму I і II ЛЗ, причому для ряду ферментів ця активність варіює залежно від термінів вагітності (наприклад, активність ізоферменту цитохрому P-450 3A4 підвищена протягом усього терміну вагітності). Зниження ж активності ізоферменту цитохрому P-450 1A2 призводить до прогресивного збільшення періоду напіввиведення кофеїну (в I триместрі вагітності він дорівнює 5,3 ч, у II - 12 год і в III - 18 год). На інтенсивність печінкового метаболізму впливає зміна гормональної регуляції, співвідношення величини серцевого викиду і печінкового кровотоку.

Виведення. В результаті значного збільшення швидкості клубочкової фільтрації у вагітних (70%) і зниження ступеня зв'язування з білками

елімінація ЛЗ зростає. У пізні терміни вагітності на швидкість ниркової елімінації істотно впливає положення тіла. Патологічно протікає вагітність вносить додаткові зміни в фармакокінетику ЛЗ.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів в плаценті

Основний обмін ксенобіотиками між матір'ю і плодом відбувається головним чином через плаценту. Розвиток плаценти починається в перший тиждень вагітності шляхом диференціювання трофобласта, провідного своє походження від поверхневого клітинного шару заплідненої яйцеклітини. Протягом вагітності плацента зазнає функціональні зміни, що забезпечує можливість обміну речовин між плодом і матір'ю. Було показано, що плацента морфологічно і функціонально виконує для плода роль органу, відповідального за транспорт, метаболізм та екскрецію ЛЗ (в зв'язку з незрілістю цих систем під час внутрішньоутробного розвитку плода). Існуюче раніше припущення про те, що плацентарний бар'єр забезпечує природний захист плода від впливу екзогенних речовин, справедливо лише в обмеженій мірі. У фізіологічних і патологічних умовах плацентарний обмін речовин - активна функція плацентарної мембрани, яка здійснює виборчий контроль над проходженням через неї ксенобіотиків.

Плацента виконує численні функції, такі, як газообмін, перенесення поживних речовин і продуктів розпаду, продукування гормонів, функціонуючи як активний ендокринний орган, життєво необхідний для успішної вагітності. Такі живильні речовини як глюкоза, амінокислоти і вітаміни проходять через плаценту шляхом особливих транспортних механізмів, які протікають в материнській частині апікальної мембрани і плодової частини базальної мембрани синцитіотрофобласту. У той же час видалення продуктів метаболізму з системи кровообігу плода через плаценту в систему кровообігу матері відбувається також шляхом особливих транспортних механізмів. Для деяких сполук плацента служить протективного бар'єром для плода, що розвивається, перешкоджаючи потраплянню різних ксенобіотиків від матері до плода, в той час як для інших вона полегшує їх проходження як до плода, так і від плоду, функціонуючи в цілому як система детоксикації ксенобіотиків.

Транспорт лікарських засобів в плаценті.

Відомо 5 механізмів трансплацентарного обміну:

- пасивний перенос
- активний транспорт
- полегшена дифузія
- фагоцитоз
- піноцитоз

Останні два механізми мають відносно значення в транспорті ЛЗ в плаценті, а для більшості ЛС характерний активний транспорт.

Пасивна дифузія - форма обміну речовин в плаценті, яка дозволяє молекулі ЛЗ переміщатися по градієнту концентрації. Кількість ЛЗ, що переміщуються через плаценту шляхом пасивної дифузії, залежить від концентрації їх в плазмі крові матері, фізико-хімічних властивостей ЛЗ і плаценти. Пасивна дифузія характерна для низькомолекулярних, жиророзчинних, переважно неіонізованих форм ЛЗ. Однак швидкість пасивної дифузії настільки мала, що рівноважна концентрація в крові матері і плоду не встановлюється. Тільки фракція ЛЗ, які пов'язані з білком, може вільно дифундувати через плаценту. Зв'язування ЛЗ з білками плазми крові змінює загальну концентрацію в плазмі крові плода і матері. При ряді захворювань матері (наприклад, прееклампсії) зменшено кількість білків, що зв'язують ЛЗ, що призводить до збільшення транспорту ЛЗ до плоду. Швидкість перенесення через плаценту залежить головним чином від концентрації неіонізованої форми того чи іншого ЛЗ при даному значенні рН крові, жиророзчинності і від розміру молекул. Жиророзчинні речовини в неіонізованій формі легко дифундують через плаценту в кров плоду (феназон, тіопентал). ЛЗ з молекулярною масою понад 500 Дальтон найчастіше в повному обсязі проходять через плаценту (наприклад, різні гепарини). Різниця між рН плода і матері впливає на співвідношення концентрацій плід / мати для вільної фракції ЛЗ. У звичайних умовах рН плода практично не відрізняється від материнського рН. Під час пологів рН плода може значно знижуватися, в результаті чого зменшується елімінація основних лікарських засобів від плоду до матері (наприклад, концентрація лідокаїну у плода вище, що може викликати небажані ефекти у плода або новонародженого).

Активний транспорт ЛЗ через плацентарну мембрану характерний для ЛЗ, що мають структурну схожість з ендогенними речовинами, і залежить не тільки від розміру молекули, але також від наявності речовини-носія (транспортера). Активні транспортери ЛЗ розташовані або на материнській частині апікальної мембрани, або на плодовій частині базальної мембрани, де вони здійснюють транспорт ЛЗ в синцитіотрофобласт або з нього. Плацента містить різні транспортери, які елімінує ЛЗ з плаценти в систему кровообігу матері або плода, а також транспортери, що переміщують субстрати і в плаценту і з неї. Існують транспортери, які регулюють переміщення ЛЗ тільки в плаценту. Вважають, що тип транспортерів в плаценті і зміна їх активності та експресії під час вагітності може мати значення для модуляції ефективності і токсичності впливу ЛЗ на плід.

Транспортери, які елімінує ЛЗ з плаценти, представлені глікопротеїном Р, сімейством протеїнів, асоційованим з множинною лікарською стійкістю і протеїном резистентності раку молочної залози.

Субстрат цих транспортерів - широкий спектр ЛС: деякі цитостатики, противірусні препарати, препарати, що впливають на центральну нервову систему, кардіоваскулярні кошти.

В даний час показано, що ген, який кодує глікопротеїном Р, володіє поліморфізмом, що може призводити до зміни його активності, приводячи до зростання ступеня впливу ЛЗ на плід.

Метаболізм ЛЗ в плаценті

Цитохром Р-450 є представником групи ферментів, які беруть участь в синтезі і катаболізмі стероїдних гормонів, метаболізмі великої кількості ЛЗ та токсичних речовин. Плацентарні ізоферменти цитохрому Р-450 містяться в ЕПР трофобластних клітин. Під час вагітності відзначають різноспрямована зміна активності ізоферментів I фази (СYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 і 4v1) і ферментів II фази (УДФ-глюкуронилтрансфераза і ін.) Метаболізму ЛЗ в плаценті. Тип, кількість і активність ізоферментів цитохрому Р-450 варіюють в залежності від періоду гестації та здоров'я матері. Більшість же ізоферментів цитохрому Р-450 експресуються в I триместрі вагітності, коли існує найбільша ймовірність впливу тератогенів. Різноманітність материнських факторів і факторів зовнішнього середовища можуть впливати на активність ферментів, метаболізуючих ЛЗ в плаценті (наприклад, в плаценті у матерів, які приймають наркотики, алкоголь, палять метаболізм ЛЗ знижений).

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у плода

Всмоктування. Обмін ксенобіотиками між матір'ю і плодом відбувається головним чином через плаценту. Крім того, ЛС абсорбуються через шкіру плода або через травний тракт з ковтнув амніотичної рідини. Кількість всмоктався ЛЗ буде залежати від обсягу поглинається амніотичної рідини (в кінці вагітності він дорівнює 5-7 мл / год). У зв'язку з ранньою появою активності глюкуронілтрансфераз в слизовій оболонці тонкого кишечника, кон'югати, що екскретуються нирками плоду, можуть реабсорбуватися, що призводить до рециркуляції деяких ЛЗ і подовженню їх дії на плід.

Розподіл. Зазвичай в ранній стадії вагітності розподіл ЛЗ має тенденцію до більшої рівномірності, ніж в більш пізні стадії. Гідрофільні ЛЗ мають більший обсяг розподілу, а ліпофільні накопичуються в основному в останньому триместрі вагітності. ЛЗ в меншій мірі зв'язуються з білками плазми крові, так як в плазмі крові плоду вміст білків

менше, ніж в крові вагітної і новонародженого. Крім того, зниження білковозв'язуючої здатності плазми крові вагітної (конкурентні відносини з ендogenousними субстратами - гормонами, вільними жирними кислотами) може мати значний вплив на розподіл ЛЗ в системі вагітна-плацента-плід. Це веде до збільшення вмісту вільної фракції ЛЗ і підвищує ризик впливу їх на плід, що посилюється особливостями його кровообігу. Після проходження через плаценту ЛЗ потрапляють в пупкову вену, 60- 80% крові з якої проходить в печінку через ворітну вену, а близько 20-40% потрапляє через шунт (венозний протока) в нижню порожнисту вену і досягає серця і мозку, минаючи печінку. Гематоенцефалічний бар'єр у плода розвинений не повністю, тому концентрація ЛЗ в цереброспінальній рідині й в головному мозку може досягати таких же значень, як і концентрація цього ЛЗ в плазмі крові.

Метаболізм. Метаболізм ЛЗ у плода повільніше, ніж у дорослих. Активність ферментів, які беруть участь в мікросомального окислення ЛЗ, виявляють уже в кінці I триместру, однак, вони більш активні щодо ендogenousних речовин. Органи біотрансформації ксенобіотиків у плода (в порядку убутання значущості) - наднирники, печінка, підшлункова залоза і статеві залози. В процесі метаболізму деякі ЛЗ окислюються до епоксидів, які обумовлюють в більшості випадків тератогенну дію ЛЗ. Концентрація цитохрому Р-450 в надниркових залозах вище, ніж в печінці. Різні ізоферменти цитохрому Р-450 набувають функціональну активність в різні терміни внутрішньоутробного розвитку плода, що служить причиною неоднакової окислювальної здатності у відношенні різних ЛЗ, що відносяться іноді до однієї групи речовин. Наприклад, теофілін піддається метаболічним перетворенням раніше і швидше кофеїну. Виявлена унікальна здатність тканин печінки плода метилювати теофілін, перетворюючи його в кофеїн. Інші ферменти і ферментативні процеси у плода відстають в функціональній активності. Превалювання в пренатальний період сульфатної кон'югації може бути наслідком гормональних впливів під час вагітності. Біотрансформація ЛЗ шляхом зв'язування з глюкуроновою кислотою обмежена, її дефіцит частково компенсує сульфатами.

Виведення. Низька ступінь функціональної зрілості нирок в фетальному періоді призводить до їх відмінностям від функції нирок дорослих людей щодо екскреції більшості ЛЗ. Внаслідок значно зниженого кровотоку у плода швидкість фільтрації і активна каналцева секреція

невеликі. ЛЗ, що потрапляють в амніотичну рідину, можуть потрапити в шлунково-кишковий тракт плода і реабсорбуватися в кишечнику. Головний екскреторний орган для більшості продуктів обміну плода і ЛЗ - плацента.

Особливості фармакодинаміки лікарських засобів у плода

Питання про чутливість рецепторів організму плода до ЛЗ вивчений недостатньо. Існує думка, що вже на самих ранніх стадіях розвитку плоду з'являються рецептори, чутливі до дії ЛЗ. Виразність дії ЛЗ на плід визначає швидкість трансплацентарного переміщення ЛЗ, термін вагітності, особливості метаболізму в організмі матері, плода і в плаценті.

Дозрівання рецепторів в органах плода відбувається на різних термінах внутрішньоутробного розвитку. Наприклад, на терміні гестації 12- 24 тижнів функціонують β -адренорецептори, а α -адренорецептори ще неактивні.

Застосування різних груп лікарських засобів у вагітних

Антимікробні препарати. Проведені фармакоепідеміологічні дослідження показують, що середня частота призначення антимікробних препаратів у вагітних складає 12,3%. Необхідність призначення антимікробних препаратів може виникнути навіть при відсутності інфекційних захворювань у матері, а в разі розвитку інфекційних захворювань у плода або високого ризику їх виникнення. Наприклад, профілактика і терапія токсоплазмозу у плода спіраміцином, профілактика ВІЛ-інфікування антиретровірусними препаратами.

Більшість антимікробних препаратів мають низьку молекулярну масу і легко проникають через плаценту, створюючи терапевтичні концентрації в крові плода, зрівняні з концентраціями препарату у матері. Класифікація антимікробних препаратів за ступенем безпеки для плода представлена в табл. 2

Таблиця 2. Класифікація антимікробних препаратів за ступенем безпеки для плода.

Категорія	Антимікробні препарати
А	Немає
В	Амінопеніциліни, Цефалоспорини, Меропенем, Азтреонам, Кліндаміцин, Азитроміцин, Спіраміцин, Метронідазол, Нітрофурантоїн

C	Кларитроміцин, Фторхінолони, Триметоприм, Ванкоміцин, Гентаміцин, Імпінем, Хлорамфенікол, Сульфаніламід
D	Тетрацикліни, Аміноглікозиди (окрім гентаміцину)
X	Немає

Пеніциліни (особливо напівсинтетичні) і цефалоспорини проникають через плаценту, створюючи в тканинах плода терапевтичну концентрацію (токсичної дії на плід при цьому зазвичай не роблять). Здатність пеніцилінів проникати через плацентарний бар'єр знаходиться в зворотній залежності від ступеня зв'язування з білками плазми.

Макроліди (еритроміцин, рокситроміцин, азитроміцин) погано проникають через плаценту і створюють низькі концентрації в системі кровообігу плода. Відносно вивчених макролідів не виявлено підвищення частоти виникнення аномалій розвитку плода при їх використанні у вагітних.

Стрептоміцин швидко проходить через плаценту (концентрація його в крові плода близько 50% вмісту в крові вагітної) і може давати нейротоксичну (в тому числі ототоксичну) дію, викликати різні порушення в будові кісткового скелету.

В останньому триместрі вагітності не слід призначати сульфаніламід (особливо тривалої дії), оскільки вони інтенсивно зв'язуються з білками плазми, витісняють білірубін і можуть викликати жовтяницю новонароджених. Крім того, сульфаніламід (а також нітрофуран) можуть викликати гемолітичну анемію у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ко-тримоксазол може порушити обмін фолієвої кислоти як у матері, так і у дитини.

Метронідазол і триметоприм не застосовують під I триместрі вагітності через високий ризик ембріотоксичної дії.

Протизапальні засоби при необхідності рекомендують застосовувати в малих дозах і короткочасно. Щодо безпечними вважають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (40-150 мг на добу). При використанні НПЗЗ на пізніх термінах вагітності внаслідок пригнічення синтезу простагландинів і, відповідно, послаблення родової діяльності можливі ускладнення у вигляді перенесеної вагітності, кровотеч у плода та вагітної, передчасне закриття боталлової протоки з формуванням легеневої гіпертензії. Останнє частіше викликають сильні НПЗЗ, наприклад індометацин і диклофенак (табл.3).

Таблиця 3. Застосування протизапальних та імуномодулюючих засобів при вагітності

Можливість застосування	Вірогідні наслідки застосування
Ацетилсаліцилова кислота	
Застосування можливе. Відміна препарату за 4 тижні до ймовірних пологів	Слабкість родової діяльності, переносування вагітності, кровотечі, порушення дихання у новонароджених
Інші НПЗЗ	
Призначення у мінімально ефективних дозах. Відміна препарату за 4 тижні до ймовірних пологів	Слабкість родової діяльності, переносування вагітності, передчасне закриття баталлової протоки, легенева гіпертензія, порушення функції нирок у новонароджених, шлунковокишкові кровотечі.
Глюкокортикостероїди	
Призначають у малих дозах, або при наявності життєвих показань	Розщеплення піднебіння, надниркова недостатність
Імунодепресанти	
Не призначають	Ембріотоксична, тератогенна дія, внутрішньоутробна затримка розвитку, інфікування
Препарати золота	
Призначають з обережністю	Не відомо
D-пеніциламін	
Не призначають	Ураження шкіри у новонароджених

Протиблювотні ЛЗ. Симптоми раннього гестозу виявляють у 80% вагітних у вигляді нудоти і блювоти в ранковій годині. Ці симптоми виникають на 4-ому тижні вагітності і зникають (найчастіше мимовільно) на 12-14-й тижні. Близько 20% вагітних продовжують відчувати нудоту і блювоту на всьому протязі вагітності. Зазвичай необхідності в лікарській терапії цього стану не виникає. Якщо ж блювота призводить до вираженої дегідратації, зниження маси тіла, розвитку метаболічного ацидозу, для

вагітної і плода безпечніше проведення фармакотерапії. Після виключення органічних захворювань центральної нервової системи і шлунково-кишкового тракту призначають піридоксин (50-100 мг / добу), часто в поєднанні з прометазином (10-25 мг / добу), метоклопрамідом (10 мг в / м або 5 мг в / в кожні 6 год). Метоклопрамід призначають переважно при нестримної блювоти і, як правило, лише на пізніх термінах вагітності.

Нейролептики і транквілізатори. Хлорпромазин, в ряді випадків застосовується для лікування гестозів, проникає через плацентарний бар'єр (концентрація його в крові плода становить близько 50% вмісту в крові матері), тератогенного ефекту не чинить, проте може надати гепатотоксична дія, викликати ретинопатію. При порушеннях сну вагітним можна призначати діазепам в помірних дозах, однак на останніх тижнях вагітності його не застосовується (може викликати пригнічення дихання у новонародженого).

Антигіпертензивні ЛЗ призначають при підвищенні діастолічного АТ вище 90 мм рт.ст. Можна застосовувати в малих дозах метилдопу, деякі селективні β-адреноблокатори (метопролол). Пропранолол у вагітної може підвищити тонус матки, знизити серцевий викид, викликати гіпотрофію плаценти, а у плода, проходячи у незміненому вигляді через плаценту, обумовити брадикардію, гіпоксію, гіпоглікемію, гіпербілірубінемію, знизити компенсаторну тахікардію у відповідь на гіпоксію. Введення парентерально магнію сульфату вагітної перед пологами може привести до появи у новонародженого зниження тону скелетних м'язів і вираженої загальмованості. Тіазиди здатні викликати тромбоцитопенію, порушення електролітного балансу.

Гормональні препарати. Не можна застосовувати естрогени і прогестини в перші 4 міс вагітності через ризик порушення розвитку серця і кінцівок і можливості виникнення псевдогермафродитизму у плодів чоловічої статі. Тератогенну дію гормональних протизаплідних засобів описано як синдром VACTERL (вертебральні, анальні, кардіальні, трахеальні, езофагального, ренальную аномалії і аномальне будова кінцівок). Тератогенну дію глюкокортикоїдів виявляється розвитком катаракти, гіпоплазією надниркових залоз, однак ризик їх побічної дії для плода незрівнянно менше користі для вагітної при важких системних захворюваннях сполучної тканини або бронхіальній астмі.

Препарати для наркозу, наркотичні анальгетики, снодійні ЛЗ. Ефір діетиловий, хлороформ, азоту закис, проникаючи через плаценту,

можуть викликати пригнічення дихального центру у плода, в зв'язку з чим їх не рекомендують використовувати для знеболювання пологів і кесаревого розтину. Морфін, барбітурати, бензодіазепіни також швидко проходять через плацентарний бар'єр, пригнічують дихальний центр плода (концентрація їх в ЦНС плода вище, ніж у вагітних). При зловживанні вагітної цими препаратами вони можуть викликати синдром відміни у новонародженого.

Антикоагулянти. Гепарин натрію не проникає через плаценту і рекомендований для застосування у вагітної при необхідності. Непрямі антикоагулянти проникають через плаценту в незміненому вигляді і можуть викликати крововилив у плода навіть при відсутності проявів геморагічного синдрому у вагітної. У I триместрі вагітності непрямі антикоагулянти можуть викликати ембріотоксичну і тератогенну дію (гіпоплазія носа, вкорочення рук, короткопалість, атрофія очей, катаракта, аномалії розвитку кісток).

Вітаміни і препарати рослинного походження. Гіпо- та гіпервітамінозу можуть привести до порушень розвитку плода. Дефіцит вітаміну В2 викликає аномалії розвитку кінцівок, розщеплення твердого піднебіння; вітаміну А - розщеплення твердого піднебіння і аненцефалію; фолієвої кислоти – вади розвитку серцево-судинної системи, органів зору (мікро- і анофтальм, катаракту); вітаміну С (так само, як і його надлишок) - переривання вагітності (дефіцит вітаміну С також призводить до підвищення проникності капілярів, порушення тканинного дихання); дефіцит вітаміну Е - порушення розвитку ембріона і його загибель (у новонароджених виявляють аномалії мозку, очей і кісток скелета).

Лікарські рослини. До лікарські рослинам, препарати яких не рекомендують застосовувати вагітним у зв'язку з вмістом в них алкалоїдів пірролізидіна, що володіють тератогенна дія, відносять барбарис, циміцифугу звичайну, рутку аптечну, ялівець звичайний, ламінарію морську, полин звичайний, м'яту болотну.

Протиепілептичні ЛЗ. Застосування протиепілептичних ЛЗ під час вагітності збільшує частоту розвитку вроджених аномалій у плода в 2-3 рази в порівнянні з населенням в цілому (аномалії ЦНС, серця і статевих органів, затримка внутрішньоутробного розвитку, різні порушення будови лицьового черепа - короткий, сідлоподібний ніс). Протиепілептичну терапію під час вагітності слід проводити одним препаратом, в мінімально ефективних дозах, під контролем концентрації препарату у сироватці крові

і пренатальних діагностичних тестів (УЗД, амніоцентез, α -фетопротеїн і ін.). Рекомендують преконценційний прийом фолієвої кислоти (профілактика дефектів нервової трубки у плода) і вітаміну К протягом місяця перед пологами (профілактика геморагічного синдрому у новонародженого).

Гіпоглікемічні препарати. При вагітності перевагу віддають препаратам інсуліну. Похідні сульфонілсечовини безпечніше бігуанидов. Їх прийом, однак, повинен бути припинений за 4 дні до передбачуваних пологів, щоб уникнути розвитку у новонародженого гіпоглікемії. Гіпоглікемічні ЛЗ для прийому всередину у вагітних застосовують, якщо вони були ефективні до вагітності, якщо гіперглікемія розвинулася при цукровому діабеті, контрольованому раніше дотриманням дієти, якщо гіперглікемія вперше виявлена під час вагітності і не контролюється дотриманням дієти.

Особливості застосування лікарських засобів під час лактації

Багато лікарських засобів в тій чи іншій мірі потрапляють до дитини з молоком матерів. Згідно із загальноприйнятною думкою, в жіноче молоко потрапляє не більше 1% препарату, який прийняла годуюча мама.

В той же час, як у дорослих існує тісна кореляція між дозою медикаменту та вагою тіла, у дітей слід враховувати типові особливості різних вікових періодів дитинства. Так, період новонародженості, характеризується функціональною та морфологічною незрілістю, дитина грудного віку відрізняється швидким наростанням маси та довжини, підвищеним вмістом води в організмі, транзиторним синдромом недостатності антитіл та посиленням обміном речовин. Слід також враховувати, що діти, народжені раніше терміну, з невеликою вагою, а також діти з певними захворюваннями внутрішніх органів, можуть бути більш чутливими до дії деяких ліків. Тому, призначення ліків годувальницям повинно передбачати повну безпеку для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні.

При грудному годуванні у матері можуть бути наступні можливості:

- приймати ліки та продовжувати грудне вигодовування;
- припинити грудне вигодовування на період прийому ліків, а для збереження лактації зціджувати молоко;
- повністю припинити грудне вигодовування та відлучити дитину від грудей.

При виборі медикаментів слід дотримуватися наступних правил:

- без призначення лікаря в жодному разі не слід застосовувати лікарські препарати матерям-годувальницям;
- уважно ознайомитися з інструкцією та протипоказами при грудному вигодовуванні;
- при прийомі препарату, організувати режим годувань і зціджувань так, щоб максимально уникнути потрапляння препарату в молоко (через 3-6 годин після прийому);
- по можливості, замінити медикаментозне лікування засобами народної медицини.

До лікарських засобів, які протипоказані для жінок в період лактації відносяться: амфетаміни, бромокриптин, левоміцетин, циклофосфамід, ерготамін, солі золота, літій, метимазол, саліцилати (аспірин), тінідазол та інші. Антибактеріальні засоби можуть порушити роботу нирок та шлунково-кишкового тракту немовляти, баланс мікрофлори та процес статевого дозрівання.

При аналізі інформації про безпеку того чи іншого медикаменту під час грудного вигодовування можна прийти до висновку, що препарат, який призначено годувальниці:

- не чинить практично ніякої шкоди на грудну дитину та вважається безпечним;
- може чинити деякий вплив на грудну дитину, але, як правило не викликає важких побічних ефектів;
- може викликати важкі побічні ефекти у грудної дитини.

Слід пам'ятати, що більшість ліків сумісні із грудним годуванням і не наносять шкоди дитині, тому припинення грудного вигодовування має завжди розглядатися як крайній захід!

Розділ 4.

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ДИТЯЧОМУ ВІСІ.

Тенденцією сьогодення є те, що лікарі опинилися у більш важкому положенні, ніж за всю історію медицини. Це обумовлено, наявністю величезного вибору фармакологічних засобів для лікування більшості захворювань, ніж будь-коли раніше, а також ускладненням класів лікарських препаратів та механізмів їх дії. Через це виникають певні труднощі у лікуванні навіть дорослих пацієнтів, але, в силу низки обставин, проблема ще більш посилюється в педіатричній популяції, особливо в неонатології. Так, фармакокінетичний профіль для багатьох лікарських засобів у дітей та дорослої популяції суттєво відрізняється. Прихильність до лікування дітей залежить від лікарської форми препарату, смакових характеристик, зовнішнього вигляду, простоти застосування, а також особливих факторів, пов'язаних з батьками або опікунами (зокрема, їх переконань щодо медикаментозної терапії і уявлень про співвідношення користь / ризик препаратів). Також важливе широке застосування у педіатрії практики призначення лікарських засобів не за зареєстрованими показаннями («off-label»), і неліцензованих («unlicensed») фармакологічних засобів.

Дані про безпеку та ефективність більшості застосовуваних у клініці фармакологічних засобів, вивчені у дорослих, і лише порівняно невелике число ліків, які представлені на фармацевтичному ринку, дозволено застосувати дітям. Так, у проспективному обсерваційному дослідженні, до якого було включено педіатричних пацієнтів віком від 0 до 12 років, госпіталізованих до стаціонару третього рівня медичної допомоги, оцінювали призначення лікарських засобів «off label» (за незареєстрованим показанням). Було виявлено, що з 1645 прописаних препаратів 1152 (70%) були призначені в режимі off label за 14 категоріями, серед яких найчастіше зустрічалася невідповідність дозувань препаратів і вікових обмежень пацієнтів, зазначених в інструкції до лікарських засобів. Серед ліків, які найчастіше призначаються не за суворими показаннями, виявилися препарати для лікування бронхолегеневих захворювань (82%), антибактеріальні засоби (73%), а також медикаментозна терапія патології центральної нервової системи (53%). Показано, що важливими предикторами призначення off label у педіатричних пацієнтів були вік від 0 до 2 років (відносний ризик [ВР] 1,68 при 95% ДІ; $p < 0,001$) і тривалість перебування пацієнта в стаціонарі від 6 до 10 днів (ОР 1,91 при 95% ДІ; $p < 0,001$).

Важливо відзначити, що лікарські засоби для дітей є значно менш прибутковим сегментом фармацевтичного ринку. Більшість лікарських

засобів (65-80%) не були протестовані на дітях. Виробники стикаються з економічними, етичними, технічними та правовими проблемами при проведенні клінічних досліджень в даній віковій групі. Однак потреба в безпечних лікарських засобах для застосування в педіатричній практиці залишається дуже високою. Показники фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів розрізняються при застосуванні серед різних вікових груп, що може значно знизити їх ефективність і привести до розвитку небажаних реакцій при застосуванні серед дітей. Саме тому ми вважали своєчасними опублікувати тематичний розділ, присвячений педіатричним призначень. У наданому огляді представлені питання, що стосуються використання лікарських засобів в дитячій популяції.

Особливості дитячого організму

Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму значно відрізняються від дорослих людей. Причому, істотні відмінності є навіть у дітей в межах однієї вікової групи. Наприклад, вага тіла новонародженого доношеного може становити 3500 та 1500 г - недоношеної з низькою масою тіла. І, якщо показники фізичного розвитку (зріст і вага тіла дитини) більш наочні, то зміни функцій найважливіших органів і систем менш помітні. Так, організм дитини першої доби життя за своїми показниками і можливостями регуляції та підтримки гомеостазу нерівноцінен організму триденної дитини, а організм дитини, вік якого один тиждень, відрізняється від характеристик місячної дитини. Більш того, гомеостатичні функції органів і систем недоношеного новонародженого істотно відрізняється від таких у доношеного.

Слід підкреслити ту обставину, що функціональні особливості дитини в різних вікових групах буде впливати на абсорбцію, розподіл, біотрансформацію і виведення лікарських засобів. Зміни в характері розподілу ліків з віком паралельні змінам обсягу позаклітинної рідини. Відомо, що у дітей обсяг позаклітинної рідини значно більше, ніж у дорослих. Так, обсяг позаклітинної рідини у новонароджених становить 40%, до року зменшується до 25%, а в 12 - 14 років - до 17% від маси тіла. У новонароджених і дітей першого року життя знижена зв'язувальна здатність білків внаслідок перевантаженості білків ендogenousними продуктами метаболізму (білірубін, вільні жирні кислоти), зниження рівня альбумінів в крові, якісних змін структури білка; і співвідношення жирової і м'язової тканини, також буде впливати на розподіл лікарських засобів в організмі.

Біотрансформація лікарських препаратів у дітей визначається особливостями метаболізму зростаючого організму, а саме активністю ферментних систем. Для недоношених дітей і новонароджених характерно зниження активності ряду ферментних систем, що веде до подовження періоду напіввиведення деяких препаратів. Хлорамфенікол, наприклад, внаслідок недостатньої активності глюкуронілтрансферази і низького рівня

екскреції кон'югантів у новонароджених, може викликати так званий синдром сірого немовляти з розвитком серцево-судинної недостатності, якщо не зменшити дозу препарату. Продемонстровано існування вікової залежності ферментів, що метаболізують препарати; до того, для кожної окремої системи ферментів характерний власний патерн розвитку. Облік онтогенезу ферментів біотрансформації лікарських засобів дозволяє провести вікову корекцію дозування і інтервалів введення лікарських засобів у педіатричних пацієнтів.

Ниркова елімінація залежить від швидкості клубочкової фільтрації, каналцевої секреції і каналцевої реабсорбції. Ці функції у новонароджених недорозвинені і їх активне дозрівання доводиться на перші два роки життя. Клубочкова фільтрація у новонароджених значною мірою визначається терміном гестації і в середньому становить 20-30% дорослого рівня. Шкіра новонароджених багата судинами і капілярами, еластична; шкірне і підшкірне всмоктування лікарських засобів у новонароджених і грудних дітей різко підвищено і знижується до рівня дорослих до 3-5 років. Крім того, у дітей відношення площі поверхні тіла до маси тіла більше, ніж у дорослих. З цієї причини застосовувати лікарські засоби, наприклад, топічні глюкокортикоїди, у дітей необхідно тільки на обмежених ділянках, особливо це стосується новонароджених, щоб попередити розвиток токсичних ефектів.

У дітей старших вікових груп і підлітків кількість жирової тканини зменшується, відзначається швидке зростання дитини, починають вироблятися статеві гормони. Активність ферментних систем в період статевого дозрівання значно варіює. Зміна активності ферментних систем призводить до зміни кліренсу ряду лікарських засобів, що застосовуються для лікування хронічних захворювань (наприклад, депресії або епілепсії), в результаті чого дозування, які застосовувалися до початку пубертатного періоду, з настанням пубертата стають або занадто високими, або недостатніми для отримання терапевтичного ефекту. У дослідженні, яке включало 140 дітей і підлітків, інфікованих ВІЛ, що приймали антиретровірусну терапію, було встановлено: прихильність і вік стали предикторами придушення вірусного навантаження. Так, у підлітків старше 13 років було значно менше шансів на придушення вірусного навантаження, ніж у дітей у віці до 13 років (відношення шансів 0,38; 95% ДІ від 0,16 до 0,89), що може бути пов'язано, як з відсутністю прихильності до лікування, так і віковою зміною розподілу лікарського засобу.

Спосіб застосування лікарських засобів у дітей вимагає знання онтогенезу всіх систем, пов'язаних із впливом препаратів і відповідної реакції організму. Основним напрямком при розробці препаратів для педіатричних пацієнтів є встановлення безпечних та ефективних дозувань лікарських засобів зі застосуванням наукових методів і раціональних підходів до їх використання (в основному за допомогою оцінки безпеки,

ефективності і фармакокінетичних досліджень в дитячій популяції). До того ж, у дітей необхідно забезпечити безпеку і ефективність лікарського засобу вже при першому його прийомі.

Розрахунок терапевтичної дози ліків у дітей зазвичай проводиться відповідно до ваги тіла пацієнта або площі її поверхні, і не враховують зміну функції органів і систем швидко зростаючого організму. Довготривала медикаментозна терапія повинна бути індивідуалізованою та мусить враховувати особливості фармакокінетики і/або фармакодинамічних параметрів препарату (рис.1). На фармакокінетичні параметри препаратів впливає ряд фізіологічних (вага і об'єми різних тканин і органів організму, швидкості кровотоку, екскреція нирками або з жовчю), фізико-хімічних (коефіцієнт поділу між органом/тканиною і кров'ю) і біохімічних чинників (швидкість метаболізму лікарських засобів). Зміни абсорбції, розподілу, метаболізму й екскреції, що залежать від віку, можуть призвести до значних розбіжностей фармакокінетичних параметрів та реакції на ліки у новонароджених, дітей старшого віку і дорослих.

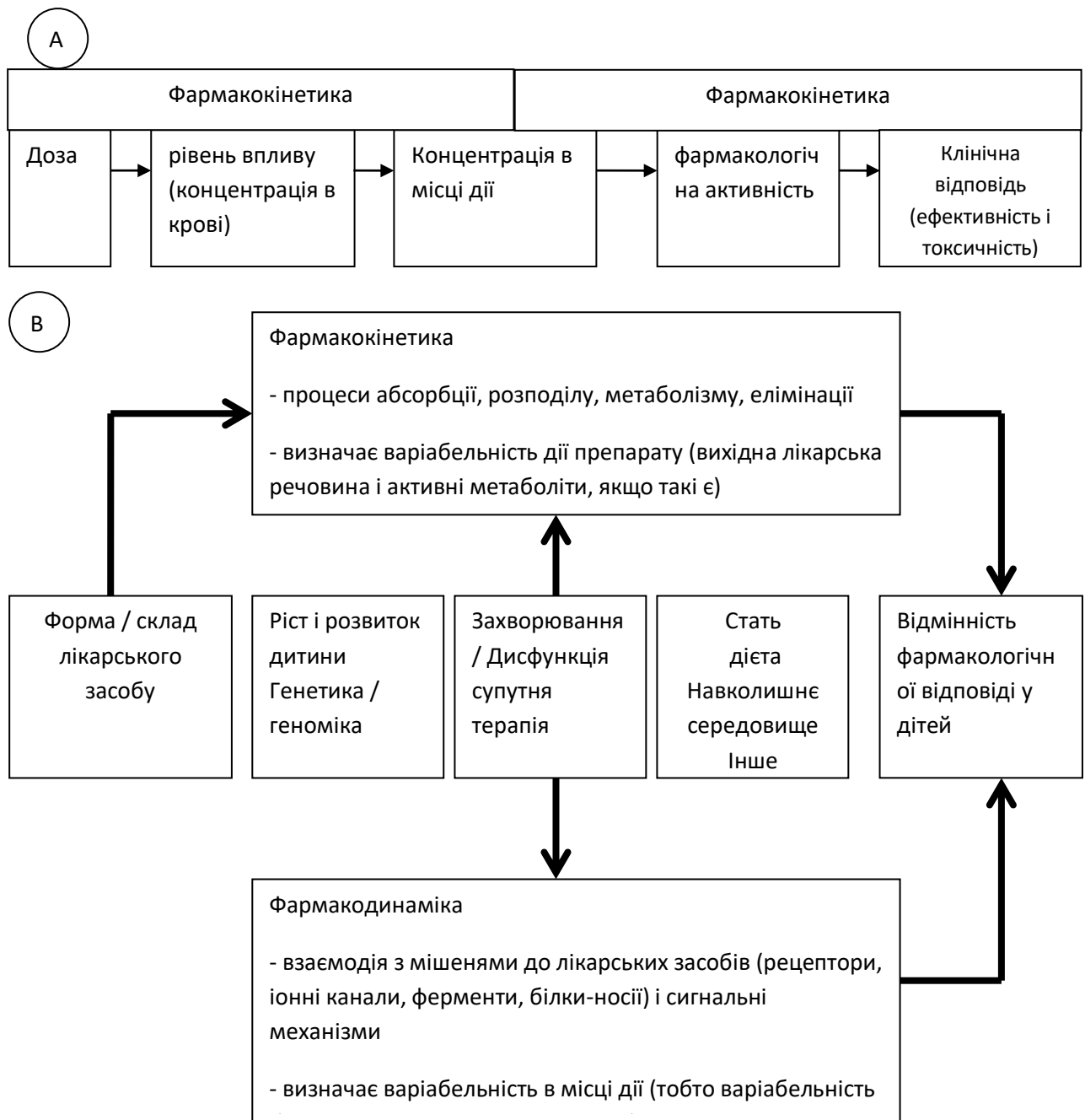


Рис.1. Фактори, що впливають на варіабельність фармакологічної відповіді у дітей

Рівень впливу (тобто концентрація лікарського засобу в системному кровотоці) визначається фармакокінетичними характеристиками - абсорбція, розподіл, метаболізм та елімінація з організму. Відповідно до рівня впливу, фармакодинамічні властивості, зокрема, взаємодія фармакологічного засобу з рецепторами, визначають активність препарату в місці дії. В) В цілому варіабельність фармакологічного відповіді у дітей визначається фармакокінетичними і фармакодинамічними характеристиками, схильних до впливу змін, пов'язаних з ростом і розвитком дітей і численних факторів конкретного пацієнта, включаючи генетичні варіації. Форма або склад лікарського засобу не тільки істотно впливають на прихильність до лікування педіатричної популяції, але і здатні змінювати біодоступність препарату. Інші модифікуються фактори (наприклад, захворювання, дієта, навколишнє середовище), хоча і зазначені на малюнку, виходять за рамки представленої повідомлення.

В останні десятиліття при дослідженні фармакологічних властивостей лікарських засобів більш пріоритетним було вивчення фармакокінетичних властивостей, і менша увага приділялася вивченню фармакодинаміки, особливо в педіатричній популяції, включаючи її вікові особливості. Особливості фармакокінетики лікарських засобів у дітей більш детально висвітлені нами раніше.

Фармакокінетика вивчає всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення лікарських засобів з організму. Фармакокінетика багатьох ліків залежить від віку і маси пацієнта. У дитячій популяції застосовується така класифікація за віком

- недоношені новонароджені - менше 37 повних тижнів
- доношені новонароджені - 0 - 27 днів
- немовлята - 28 днів - 23 місяці
- діти - 2 - 11 років
- підлітки - 12 - 16 до 18 років (в залежності від країни, зокрема, Європа, США).

Крім того, виділяють постнатальний вік - фактичний (календарний) вік, тобто кількість місяців, що минули після народження дитини. При встановленні діагнозу «недоношений новонароджений» вказується термін вагітності в тижнях, на якому відбулися дані пологи (гестаційний вік новонародженого). Може використовуватися термін «постконцептуальний вік» - передбачуваний загальний (тобто гестаційний + постнатальний вік) вік недоношеної дитини в тижнях з початку останнього менструального циклу матері. Знання постконцептуального віку недоношеної дитини в практичній роботі необхідно, особливо в перші місяці життя, оскільки він не тільки дозволяє здійснювати моніторинг життєво важливих функцій і вибрати тактику його ведення, а також проводити раціональну медикаментозну терапію і профілактику інфекцій.

Фізіологічні процеси, що впливають на фармакокінетику лікарських засобів в дитячої популяції мають свої особливості, що в більшості випадків вимагає корекції дозування ліків в сторону зменшення. Загальної закономірності в вікових змінах доз немає, тому попередні рекомендації в лікуванні дітей $1/24$ - $1/12$ - $1/6$ і т.д. частки дози дорослого (в залежності від маси тіла дитини) неприпустимі. В даний час в педіатрії прийнято призначення лікарських засобів в розрахунку на 1 кг маси тіла або 1 м^2 поверхні тіла (що більш точно відповідає особливостям метаболізму конкретного пацієнта). Існують номограми, що дозволяють розраховувати площу поверхні тіла в залежності від маси тіла.

Однак, навіть при такому підборі дозування лікарського засобу часто не тільки не досягається терапевтичний ефект медикаментозної терапії, але можливо проявляється навіть токсична дія. Клінічна фармакологія дозволяє оптимізувати фармакотерапію в педіатрії та підвищити якість лікування.

Всмоктування

На відміну від внутрішньовенного шляху введення, препарати, які призначаються *per os*, повинні абсорбуватися перш ніж досягнуть системного кровотоку. Цей процес характеризується 2 важливими параметрами: швидкістю і ступенем всмоктування лікарського засобу. Перший впливає на початок дії препарату, а другий - контролює ефективну дозу. На абсорбцію препарату в шлунково-кишковому тракті впливають вікові анатомічні та фізіологічні особливості.

У перші години після народження рН шлункового соку зазвичай коливається від 6 до 8, тобто близький до нейтрального, але через кілька годин падає до 1,5-3,0. Далі цей показник постійно повертається до нейтрального до 8-го дня, а потім дуже повільно знижується, досягаючи значень дорослих у віковому періоді від 1 до 2 років. Більш високі значення рН шлункового соку у новонароджених і маленьких дітей надають протективну дію при застосуванні кислотонестійких (кислотно-лабільних) лікарських засобів і може, принаймні, частково пояснити більш високу біодоступність бета-лактамних антибіотиків. Крім того, при пероральному прийомі препаратів - слабких кислот, наприклад, фенітоїну, ацетамінофену і фенобарбіталу, їх біодоступність у новонароджених і грудних дітей може знижуватися. Всмоктування лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті у дітей може протікати повільніше, ніж у дорослих, особливо це стосується новонароджених з уповільненою евакуацією шлунка і у хворих на целиацію дітей. Крім того, такі фактори, як зниження площі адсорбуючої поверхні тонкого кишечника і прискорений транзит вмісту по кишечнику також зменшують абсорбцію ліків у новонароджених.

Всмоктування деяких препаратів, що вводяться внутрішньом'язово (наприклад, канаміцину), у новонароджених може носити нестійкий і

непостійний характер. При цьому шкірне і підшкірне всмоктування лікарських засобів у новонароджених і грудних дітей різко підвищено і знижується до рівня дорослих до 3-5 років. Так, місцеве застосування адреналіну у дітей може викликати системну гіпертензію, а всмоктування через шкіру барвників і антибактеріальних препаратів (гексахлорофен) може привести до отруєння. При підшкірному введенні теofilіну недоношеним новонародженим в зв'язку з зупинками дихання, швидке і гарне всмоктування препарату підтримує його терапевтичну концентрацію в крові.

Розподіл

Розподіл - це рух лікарського засобу з системного кровотоку в органи, тканини, клітини, біологічні рідини. Цей процес регулює концентрацію лікарського засобу в місці дії і визначається декількома факторами, найбільш важливими з яких є: склад тканин, рівень протеїнемії і проникність специфічних мембран. Зміни в характері розподілу препаратів з віком паралельні змінам в складі тканин тіла. Вміст води в організмі вище у новонароджених (становить від 70% маси тіла у повністю доношених дітей і до 86% - у недоношених) в порівнянні з дорослими - 55%. Таким чином, для підтримки еквівалентної терапевтичної концентрації водорозчинних ліків в крові їх дози (в розрахунку на кілограм маси) повинні поступово знижуватися з віком.

Зв'язування ліків білками плазми у новонароджених значно слабше, ніж у дорослих, але через кілька місяців досягає дорослого рівня. Така знижена здатність до зв'язування ліків може бути обумовлена якісними і кількісними особливостями білків плазми новонароджених, а також присутністю в ній ендогенних і екзогенних субстратів. Слабке зв'язування з білками плазми може впливати на фармакологічні реакції і виведення ліків. Крім того, воно може мати відношення до високої чутливості новонароджених до деяких препаратів, наприклад, теofilіну: слабке зв'язування препарату з білками плазми робить більш імовірним його контакт з клітинними рецепторами, що підсилює фармакологічний ефект. Тому іноді у дітей раннього віку навіть вельми малі концентрації препарату в крові, що вважаються безпечними для дорослих, можуть призводити до небажаних реакцій.

Метаболічна інактивація. Близько 80% лікарських засобів, які використовуються в клінічній практиці, метаболізуються в організмі. Біотрансформація більшості лікарських засобів відбувається в печінці. Однак метаболізм препаратів виявляється і в інших органах, зокрема, в нирках, кишечнику, легенях і шкірі.

В цілому, всі реакції біотрансформації лікарських засобів можна розділити на фазу біотрансформації I і фазу біотрансформації II. Реакції I фази (несинтетичні реакції) включають невеликі структурні зміни в молекулі лікарського засобу, головною метою яких є зменшення

ліпофільності і підвищення ниркової екскреції молекули. Зміни початкових фізико-хімічних властивостей препарату обумовлені приєднанням або звільненням активних функціональних груп. Реакції II фази біотрансформації, або синтетичні реакції, представлені з'єднанням (кон'югацією) препарату і / або його метаболітів з гідрофільними ендogenous речовинами (зокрема, глюкуронування, сульфування, ацетилювання), в результаті утворюються полярні, добре розчинні у воді кон'югати, які легко виводяться нирками або з жовчю.

В процесі метаболізму лікарських засобів (фаза біотрансформації I) в 80% необхідна участь ферментів сімейства цитохрому P-450 (CYP). Найбільш важливими в процесі метаболізму лікарських засобів є наступні ферменти: CYP3A4 / 7, 2C9, 2C19, 2D6, 1A2, 2E1 та 2B6. Крім ферментів сімейства цитохрому P-450 в процесі окислення лікарських речовин (нікотину, клозапіну суліндаку і ранітидину) беруть участь флавінмісткі монооксигенази. Однак про роль останніх менш відомо, чим про сімейство цитохрому P-450, що, мабуть, обумовлено менш значущим їхнім внеском у реалізацію ефективності і / або токсичності препаратів, ніж сімейства CYP. Дослідження останнього десятиріччя вказують на вікову залежність ферментів, метаболічних препаратів, і для кожної окремої системи ферментів характерний власний патерн розвитку. Так, під час внутрішньоутробного періоду першим експресується фермент CYP3A7 з наступним швидким зниженням після народження і ледь визначається у дорослих. Експресія CYP2E1 і CYP2D6 починає збільшуватися в момент народження. Експресія CYP3A4, 2C9 і 2C19 відзначається в перші тижні життя. У числі останніх експресується фермент CYP1A2, який визначається в період 1-3 місяці після народження. Активність цих ферментів зростає з плином часу, однак, не в лінійній залежності від віку. Крім того, в віковому періоді від 1 до 2 років активність зазначених ферментів аналогічна дорослим. Активність реакцій сульфування і ацетилювання швидко збільшується відразу після народження, тоді як активність реакцій глюкуронування підвищується повільно.

Зміни, що спостерігаються в сімействах ферментів, які беруть участь в реакції біотрансформації I, підтверджують вікові зміни кліренсу ряду препаратів, а також зміни в умовах *in vivo* одержуваних в процесі біотрасформації співвідношень субстрату і його метаболітів. Онтогенез ферментів флавінмістких монооксигеназ (FMO) подібний до сімейства CYP3A. Так, зміни ферменту FMO1 аналогічно віковій динаміці CYP3A7. Його експресія найбільша в період від 8 до 15 тижнів вагітності і далі знижується в період розвитку плоду, і не визначається в перші 72 години після пологів. Фермент FMO3 більш подібний до CYP3A4: незначна експресія в неонатальному періоді та виявляється в віковому періоді від 1 до 2 років. У зв'язку з низькою активністю ферментів флавінмістких

монооксигеназ у немовлят, призначення препаратів, які метаболізуються за їх участю, вимагає особливої обережності.

На відміну від ферментів CYP, повідомлення про ферменти реакції II фази і їх кількісний показник вельми обмежені. Глюкуронування представляє собою приєднання (кон'югацію) до субстрату уридиндифосфат-глюкуронової кислоти (УДФ-глюкуронової кислоти). Ця реакція каталізується надсімейством ферментів, які називаються УДФ-глюкуронілтрансферази (UGT). Онтогенез цього сімейства ферментів становить найбільший інтерес, оскільки UGT відповідають за метаболізм майже на 15% препаратів. Ряд препаратів, які використовуються в педіатричній практиці, є субстратами для сімейства UGT. Ці субстрати включають ацетамінофен (UGT1A6 і, в меншій мірі, 1A9), морфін (UGT2B7), і зидовудин (UGT1A6). Серед ферментів УДФ-глюкуронілтрансферази експресія UGT1A1 і 2B7 швидко збільшується, тоді як активність UGT1A6 і 1A9 підвищується повільно. Експресія UGT1A1 - основного ферменту, відповідального за глюкуронування білірубину, ініціюється при народженні, і активність досягає рівня дорослих у віці 3-6 міс постнатальної життя. Фермент UGT2B7 присутній у плода, і підвищує при народженні, а рівень дорослих досягається в 2 - 6 міс. Фермент UGT1A6 у плода не виявляється. Його експресія частково збільшується у новонароджених, але рівня дорослих досягає до віці 10 років.

Таким чином, фази біотрансформації I і II є незрілими при народженні, що може привести до збільшення ризику токсичності препарату у новонароджених і грудних дітей. Врахування онтогенезу ферментів біотрансформації лікарських засобів дозволяє провести вікову корекцію дозування лікарських засобів у педіатричних пацієнтів. Типовим прикладом є клінічне застосування теофіліну у новонароджених і грудних дітей з апное або хронічною хворобою легенів. Оскільки печінковий метаболізм теофіліну у новонароджених знижений внаслідок недостатньої експресії CYP1A2, велика частина теофіліну виводиться з організму з сечею в порівнянні з дітьми старшого віку і дорослими. Кліренс теофіліну у новонароджених в 2-3 рази менше, ніж у дорослих, що зумовлено компенсаторною нирковою елімінацією.

Підтримуюча доза лікарського препарату значною мірою визначається динамікою його виведення з організму, яка в свою чергу залежить від швидкості метаболізму і екскреції речовини. У новонароджених швидкість цих процесів дуже мала, протягом перших місяців життя вона досить швидко наростає, приводячи до перевищення дорослих показників у дітей дошкільного віку. У підлітковому віці швидкість елімінації лікарських засобів поступово сповільнюється і досягає дорослого рівня до кінця пубертантного періоду.

Зміни в швидкості метаболізму і екскреції ліків обумовлені і хімічною структурою лікарських речовин. Наприклад, карбамазепін виводиться з організму новонароджених практично з такою ж швидкістю, як і у дорослих (період напіввиведення в крові новонароджених становить від 8 до 28 годин, а у дорослих - від 21 до 36 годин). Для більшості лікарських препаратів (фенітоїну, барбітуратів, анальгетиків, серцевих глікозидів) період напіввиведення в крові новонароджених в 2-3 рази перевищує відповідні показники дорослих. Деякі препарати виводяться з крові новонароджених і грудних дітей вкрай повільно, наприклад, середній період напіввиведення теофіліну в крові становить близько 30 годин у новонароджених і близько 6 годин - для дорослих. Хоча для деяких ліків (барбітуратів, фенітоїну) швидкість елімінації досягає дорослого рівня вже до 2-4 тижнів життя, для інших (наприклад, теофіліну) на це йдуть місяці.

Метаболізм і екскреція схильні до значної індивідуальної мінливості і легко порушуються при патологічних станах. Крім цього, для новонароджених характерно таке явище, як активізація альтернативних шляхів біотрансформації (наприклад, перетворення теофіліну в кофеїн). Все це повинно враховуватися при розрахунку дитячих дозувань.

Виведення

Лікарські засоби виводяться з організму в незмінному вигляді або у вигляді метаболітів. Основним органом, що відповідає за екскрецію ліків і їх метаболітів, є нирки. Виведення лікарських засобів нирками залежить від рН сечі. З калом виводяться речовини, які не всмокталися в кишечнику, а також ліки (і їх метаболіти), які секретуються в жовч або безпосередньо в шлунково-кишковий тракт і в подальшому не піддаються повторному всмоктуванню.

Виведення з сечею. Ниркова елімінація залежить від швидкості клубочкової фільтрації, каналцевої секреції і каналцевої реабсорбції. Ці функції у новонароджених недорозвинені і їх активне дозрівання доводиться на перші два роки життя. Клубочкова фільтрація у новонароджених в значній мірі визначається терміном гестації і в середньому становить 20-30% дорослого рівня. Циліндричний епітелій в клубочках нирок новонароджених представляю собою велику перепону для фільтрації. Через нирки новонароджених проходить 5% серцевого викиду замість 15-25% у дорослих. Зменшений нирковий кровообіг обумовлений меншим артеріальним тиском у новонароджених і великим опором ниркових судин. Швидкість клубочкової фільтрації у доношених новонароджених становить 2-4 мл / хв / 1,73 м², проте у недоношених може значно знижуватися - до 0,6-0,8 мл / хв / 1,73 м². У віковому інтервалі від 2 до 3 тижнів життя швидкість клубочкової фільтрації швидко збільшується з наступним зростанням до рівня дорослих (120 мл / хв / 1,73 м²) до 1-го року життя. Канальцева секреція при народженні також є незрілою і досягає значень дорослих протягом 1-го року життя. У дітей раннього віку

кліренс лікарських засобів істотно зростає після 1-го року життя. Передбачається, що це пов'язано зі збільшеною ниркової і печінкової елімінацією лікарських засобів в ранньому дитячому віці в порівнянні з дорослою популяцією. Канальцева реабсорбція досягає рівня дорослих до 2 років. Крім того, рН сечі у новонароджених знижений і досягає значень дорослих до 2-3 міс. Слід підкреслити, що онтогенетичні особливості функцій нирок здатні вносити істотні корективи в процес виведення лікарських засобів, що необхідно враховувати при визначенні режиму дозування в дитячій популяції з урахуванням віку.

Антибактеріальні препарати дуже часто використовуються в неонатальному періоді, особливо у новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні. Пошкоджуюча дія на нирки при застосуванні антибактеріальних препаратів здійснюється за допомогою двох механізмів. Прямий тип пошкодження (найбільш частий) залежить від його дози, часто з непомітним початком (симптоми часто не визначаються на ранніх стадіях), і характеризується некрозом частини клітин проксимальних канальців нирки. Патологічні зміни в важких випадках відповідають картині гострого тубулярного некрозу, що є типовим для пошкодження в результаті впливу аміноглікозидів і глікопептидів. Зазначений тип пошкодження визначається у новонароджених.

Імунологічно опосередкований тип пошкодження не залежить від дози препарату і зазвичай виникає гостро, супроводжуючись алергічними проявами. Гістологічно характеризується наявністю інфільтратів, що складаються з моноклеарних клітин, плазматичних клітин і імуноглобуліну IgE. Реакція гіперчутливості може виникати за допомогою клітинних механізмів (найбільш часто), приводячи до розвитку гострого тубулоінтерстиціального нефриту, або за участю гуморальних механізмів (рідше), результатом чого є фокальний гломерулонефрит. Подібне пошкодження типово для пеніцилінів і дуже рідко зустрічається у новонароджених. Цефалоспорины можуть посилювати ушкодження, заподіяне і прямим, і імунологічно опосередкованим шляхом. Більш того, при одночасному введенні фуросеміду з цефалоспоринами, зокрема, з цефуроксимом, цефтазидимом, цефепімом, цефамандолом підвищується ризик нефротоксичності. Іншими нефротоксинами є амфотерицин і радіоконтрастні речовини. Обидві групи слід уникати в період лікування аміноглікозидами.

Сумарно відмінності фармакокінетичних властивостей лікарських засобів у дітей і дорослих представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Особливості фармакокінетики фармакологічних засобів у дітей і дорослих

	Зміни в процесі росту і розвитку дітей	Вплив на фармакокінетику ЛЗ	Зміни дії ліків	Приклади
Абсорбція	↓ кишковий транзит	↓ S_{max} і ↓AUC	Поганорозчинні ЛЗ уповільненим вивільненням	Теофілін
	↓pH шлунку	↑ S_{max} слабких кислот	Слабкі кислоти	Пеніцилін
		↓ S_{max} слабких оснований	Слабкі основи	Інтраконазол
	↓ синтезу і загального обсягу солей жовчних кислот у новонароджених	↓ S_{max} і ↓AUC	поганорозчинні	Гідрокортизон
Розподіл	Склад тіла	↔ V_d (вміст жиру у новонароджених відносно менше, ніж у немовлят, що мають більш високий вміст жиру, ніж у дорослих, а вміст позаклітинної води відносно вище у новонароджених в	Ліпофільні ЛЗ: ↓ V_d у новонароджених і ↑ V_d у немовлят в порівнянні з дорослими. Гідрофільні препарати: ↑ V_d у новонароджених в порівнянні з немовлятами	Діазепам Аміноглікозиди, зокрема гентаміцин

		порівнянні з немовлятами)		
	↓ білків в плазмі крові	↑ вільної фракції ЛЗ в плазмі ↑ Vd	Високий ступінь зв'язування з білками плазми	Фенітоїн, саліцилати, ампіцилін, нафцилін, сульфізоксазол, сульфаметоксіфразін
Метаболізм	У дітей печінка має відносно великі розміри, ніж у дорослих	↑ печінковий кліренс ЛЗ	ЛЗ, які інтенсивно метаболізуються	Теофілін, кофеїн, карбамазепін і вальпроєва кислота
	Онтогенез печінкових ферментів	↔ печінковий метаболізм ЛЗ	Метаболізм ЛЗ здійснюється за допомогою специфічних шляхів, наприклад, UDP-глюкуронілтрансферази	хлорамфенікол
	Інтенсивна колонізація бактеріями	↑Cmax и ↑AUC	ЛЗ, які інтенсивно метаболізуються в кишечнику	Дігосин
Елімінація	Нирки у дітей раннього віку відносно більше, ніж у дорослих	↑ нирковий кліренс у немовлят і дітей дошкільного віку	ЛЗ, які виводяться в незміненому вигляді з сечею	Леветирацетам, циметидин і цетиризин
	Онтогенез каналцевих транспортерів	↔ нирковий кліренс ЛЗ	ЛЗ, які елімінуються нирками шляхом тубулярної секреції	Дігосин

Скорочення: ЛЗ - лікарські засоби; ЛФ - лікарські форми; C_{max} - максимальна концентрація у крові, AUC - Area Under the Curve (площа під кривою) - характеризує сумарну концентрацію препарату в плазмі крові протягом всього часу спостереження; V_d - уявний об'єм розподілу [гіпотетичний об'єм рідини організму, необхідний для рівномірного розподілу всієї кількості ЛЗ (введеної дози) у концентрації, аналогічній такої у плазмі крові];

Ряд важливих мішеней лікарських засобів не описано у дітей, в деяких випадках інформація про фармакодинаміку препарату ґрунтується на експериментальних даних, рідше - дослідженнях у дорослих людей. У той же час дані фармакодинаміки мають важливе значення в розумінні вікових особливостей дії, що необхідно для розробки ефективних лікарських засобів для дітей, особливо немовлят. Так, в експерименті на тваринах встановлено, що максимальна експресія ряду рецепторів відзначається відразу після народження.

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка це розділ фармакології, що вивчає біохімічні й фізіологічні ефекти препарату та його механізм(и) дії на організм людини. При цьому властивості та спосіб введення лікарського засобу визначають можливість впливу лише в визначеній частині тіла (тканині - мішені). Терапевтичний ефект досягається в результаті взаємодії лікарського засобу з органом-мішенню. Однак вплив на інші клітини, тканини або органи здатен призводити до появи небажаних побічних реакцій. Вік дитини, а також генетичні варіації, наявність патології та нутриціональний статус можуть впливати на фармакодинаміку (і фармакокінетику) і загальну клінічну відповідь на препарат.

Фармакодинаміка вивчає такі показники, як мішені до лікарських засобів (рецептори, іонні канали, ферменти, транспортні системи, гени), сигнальні механізми, ефектори і хімічну взаємодію. У дітей в залежності від віку відрізняється кількість рецепторів, їх локалізація в різних тканинах і, відповідно, можливість зв'язування з препаратом, що впливає на вираженість основного фармакологічного ефекту. Слід підкреслити ту обставину, що доведена ефективність у дорослих не гарантує настільки ж сприятливий ефект і профіль безпеки у дітей, підтверджуючи необхідність проведення клінічних досліджень в педіатричній популяції для оцінки ефективності та токсичності лікарського засобу у дітей. Наприклад, більший кіслотосупресивний ефект лансопрозола у дітей раннього віку обумовлений зниженням елімінації препарату. Було продемонстровано, що у дітей молодшого віку відзначається вища гепатотоксичність вальпроєвої кислоти, через утворенням гепатотоксичних метаболітів.

Поряд з фармакокінетичними даними, фармакодинаміка займає центральне місце при визначенні оптимальних режимів дозування, а також дозволяє пояснити зв'язок між введеною дозою препарату і відповіддю, що

спостерігається. Так, результати клінічних досліджень дозволили встановити, що, у дітей препубертантного періоду (від 1 до 11 років) відзначається посилена фармакологічна відповідь на стандартну дозу варфарину (антикоагулянт непрямої дії, протягом багатьох років застосовується в педіатрії) в порівнянні з дітьми більшого віку (від 12 до 18 років) і дорослими пацієнтами (від 37 до 76 років). Остаточний механізм більшої чутливості до варфарину залишається невідомим. У проспективних дослідженнях встановлено, що при використанні варфарину у дітей існують певні труднощі, зокрема, пацієнтам у віці до 12 міс потрібні відносно великі дози для досягнення та підтримання міжнародного нормалізованого відношення (МНО) в необхідному терапевтичному інтервалі, а також швидша корекція терапії при зміні МНО для попередження передозування препарату, частіший лабораторний контроль при підборі дози, а пізніше більш рідкий – для її підтримання. Нестабільність фармакодинаміки препарату, множинні лікарські взаємодії, залежність від дієти пацієнта, вимагають більш ретельного контролю терапії, і, нерідко, корекції дози. Крім того, у зв'язку з відсутністю дитячих дозувань, при низькій вазі пацієнта, а також підвищеній чутливості дитини до даних препаратів, може виникнути необхідність в роздрібненні дози препарату і навіть його аптечному навішуванні.

Іншим прикладом є зміна імуносупресивної дії циклоспорину залежно від віку дітей. Так, в групі дітей від 0 до 1 року відзначений більш виражений імуносупресивний ефект циклоспорину в порівнянні з дітьми більшого віку та дорослими, що, припускається, пов'язано з певною незрілістю імунної системи у дітей і впливає на терапевтичну ефективність різних доз препарату. Крім того, метаболізм циклоспорину залежить від віку. Показано, що кліренс циклоспорину у дітей в 1,5-2 рази вище, а період напіввиведення менше в порівнянні з дорослими особами, що веде до застосування більших доз циклоспорину в педіатричній практиці, ніж у дорослих пацієнтів. Даних про зміну фармакодинаміки лікарських засобів в організмі, що зростає та розвивається, на даний час недостатньо, а наявні повідомлення стосуються експресії рецепторів органів-мішеней до лікарських препаратів, що тісно пов'язана з віком. Разом із тим в цьому напрямку необхідні подальші дослідження, включаючи проведення клінічних досліджень в цій важливій галузі.

Рецептори лікарських засобів

З молекулярно-біологічної точки зору термін «рецептор» позначає білкову структуру, якій властива здатність специфічно розпізнавати природний агонист, активуватися під його впливом і викликати передачу сигналу в клітину або між внутрішньоклітинними компартментами.

Рецептори фармакологічних засобів є біологічними компонентами, які локалізовані на клітинній мембрані (мембранні рецептори), або в цитоплазмі (внутріклітинні рецептори), що селективно зв'язуються з

сигнальними молекулами ліків та ініціюють фармакологічну відповідь. Встановлено 4 основних типи рецепторів:

1. Рецептори, сполучені з іонними каналами, що забезпечують проникливість мембран для іонів. Так, нікотинові холінорецептори (Н-холінорецептори) підсилюють проникливість мембран для іонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , викликаючи деполяризацію і збудження функції клітин. Іншим прикладом є рецептори ГАМКА, при активації яких відзначається зміна проникливості плазматичних мембран для іонів Cl^- , наслідком чого є деполяризація (пресинаптичне гальмування) або гіперполяризація (постсинаптичне гальмування).

2. Рецептори, асоційовані з G-білками (M-холінорецептори, адренорецептори, гістамінові рецептори). З їх допомогою здійснюється опосередкований через G-білки вплив на іонні канали та на активність ферментів, що регулює утворення вторинних месенджерів (циклічні мононуклеотиди: цАМФ, цГМФ, інозітолтрифосфат, діацилгліцерин та ін.). G-білки регулюють активність протеїнкіназ, що забезпечують внутрішньоклітинне фосфорилування важливих регуляторних білків і формування різноманітних ефектів.

3. Рецептори, пов'язані з ферментами. Вони пов'язані з мембраною клітин, фосфорилують білки клітин і змінюють їх активність. До них відносяться рецептори до інсуліну, лімфокінів, епідермального і тромбоцитарного факторів зростання.

4. Рецептори - регулятори транскрипції ДНК. Ці рецептори є внутрішньоклітинними і являють собою розчинні цитозольні або ядерні білки. Функція рецепторів - активація або пригнічення транскрипції генів. До них відносяться: суперсімейство рецепторів з внутрішньої тирозинкіназною активністю, рецептори для трансформуючого фактора росту β , рецептори, пов'язані з JAK-кіназами та іншими типами тирозинкіназ, рецептори з гуанілатціклазною активністю.

Перші три типи відносяться до мембранних рецепторів; вони локалізовані на мембрані цитоплазми, а четвертий - до цитозольних рецепторів.

Рецептори, що забезпечують прояв дії певних речовин, називають специфічними. Так, рецептори з тирозинкіназною активністю взаємодіють з гормонами (інсулін, інсуліноподібний фактор росту) і паракрінними / аутокрінними регуляторами (тромбоцитарний фактор росту, епідермальний фактор росту). У віці від 1 до 3 років повністю завершується формування і дозрівання рецепторного клітинного апарату, у зв'язку з чим на фоні розбалансованості різних ланок (наприклад, завершення формування α - і β -блокатори відбувається з великим розривом у часі) високий ризик розвитку перекручених ефектів і характерна неадекватна відповідь у вигляді гіперреакції на введення адреноміметиків.

Результати експериментальних досліджень на моделях тварин дозволили встановити перетворення експресії опіоїдних рецепторів в перинатальному періоді, зокрема, певні типи рецепторів більш поширені відразу після народження, а інші з'являються у дітей в більш пізньому віці. Модифікація чутливості рецепторної ланки спостерігається в період статевого дозрівання. Так, чутливість μ -рецепторів до опіатів зростає і для досягнення адекватного анальгетичного ефекту потрібні менші дози наркотичних анальгетиків, поряд з більш швидким формуванням наркотичної залежності. Крім того, знижується чутливість М-холінорецепторів, гістамінових рецепторів; виявлена велика зв'язуюча здатність альбуміну крові до більшості ксенобіотиків.

Таблиця 2. Зміна мішеней лікарських засобів в процесі росту і розвитку дітей

Приклади відповідних мішеней лікарських засобів	Клас препаратів	Профіль в процесі росту і розвитку	Джерело даних	Потенційне значення у дітей
Лігандзалежний іонний канал	Протиепілептичні препарати, що впливають на ГАМК-ергічні систему	ГАМК перемикається зі збудливого на гальмівний нейромедіатор незабаром після народження; відзначається зміна щільності і розподілу ГАМКА-рецепторів в процесі розвитку	В експерименті на моделі тварин і клінічні дані у дітей	Парадоксальні реакції
Блок-носій	Антидепресанти - інгібітори зворотного захоплення норадреналіну	На стан нервово-психічного розвитку впливає нейроендокринна регуляція, включаючи	В експерименті на моделі тварин	неефективність трициклічних антидепресантів

		симпатико-адреналової систему		
Рецептори, асоційовані з G-білками	Опіюїдні анальгетики	Зміна експресії опіюїдних рецепторів	В експерименті на моделі тварин	Підвищена чутливість до опіюїдних анальгетиків
Іонні канали	Серцево-судинні засоби, що подовжують інтервал Q-T (наприклад, соталол, аміодарон)	Формування калієвих каналів в міокарді	В експерименті на моделі тварин	Підвищена схильність до подовження інтервалу QT, що може ініціювати аритмії серця

Скорочення: ГАМК - γ - аміномасляна кислота.

Фармакогеноміка і фармакогенетика.

Більша частина даних з фармакогеноміки і фармакогенетики отримана в дослідженнях у дорослих, що створює певні труднощі при їх інтерпретації у відповідних клінічних рекомендаціях для дітей. У той же час розробляються підходи до накопичення такої інформації в дитячій популяції. Так, для уточнення взаємозв'язку добре відомих несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби з генетичними мутаціями дані з фармакогеноміки, як правило, зіставляються з інформацією, отриманою, як від Служби фармаконагляду, так і результатів дослідження геномних асоціацій (Genome Wide Association Studies, GWAS) . Крім того, таку інформацію також можна отримати при проведенні спеціально спланованих досліджень із застосуванням панелей, призначених для вивчення найбільш імовірних генів.

Основним завданням дослідження геномних асоціацій є виявлення нових терапевтичних мішеней і в залежності від генетичних варіантів прогнозування відповіді на медикаментозне лікування. Серед прикладів досліджень геномних асоціацій в педіатричній популяції слід зазначити хворобу Кавасакі, гострий лімфобластний лейкоз, ранній початок бронхіальної астми та хронічні запальні захворювання кишечника у дітей. Разом із тим існують певні труднощі при інтерпретації досліджень геномних асоціацій. Так, аналіз статистичної значущості в дослідженнях з визначенням десятків тисяч генів вимагає достатнього досвіду в області генетико-статистичного аналізу, дозволяючого витягти найбільш значимий паратипічний інформаційний «шум», що перевищує генотипічний «сигнал». Ще одна проблема - це необхідність повторення результатів і

функціональне підтвердження, що дозволяють інтерпретувати основні механізми розглянутих ефектів. Це особливо важливо при розробці підходів до проведення інтервенційних або терапевтичних втручань. У зв'язку з цим, спеціально сплановані дослідження, мабуть, дозволять підтвердити відомі механізми, і, можливо, виявити раніше невідомі асоціації. Як приклад можна привести визначення генетичних варіантів, пов'язаних з цисплатин-індукованої втратою слуху у дітей з раком. У цьому напрямку в педіатричній популяції необхідні подальші дослідження, що включають дані вивчень геномних асоціацій, які дозволять створити таку необхідну доказову базу.

Проведення досліджень з оцінки небажаних лікарських реакцій при конкретних генетичних поліморфізмах, могли б бути особливо цінні з позицій їх прогнозування. Так, у осіб з підвищеною швидкістю метаболізму ферменту CYP2D6 низькі дози кодеїну можуть виявитися токсичними. Відомий випадок, коли в Канаді немовля померло після отримання високої дози морфіну через грудне молоко, при цьому мати брала кодеїн як обезболююче. Опубліковані дані про інтоксикацію і / або смерть після застосування кодеїну у дітей з підвищеною швидкістю метаболізму ферменту CYP2D6.

Незважаючи на багатообіцяючі перспективи вивчення варіабельності відповіді на медикаментозну терапію, фармакогеноміка і фармакогенетичні дослідження також створюють цілий ряд проблем. Серед них важливі і складні етичні питання, пов'язані з дослідженнями по збору генетичних даних у дітей. Дослідники повинні отримати згоду від батьків або опікунів для участі дітей в будь-якому генетичному дослідженні, в тому числі для отримання біологічних зразків, навіть при проведенні довгострокових досліджень по вивченню ризику несприятливих подій, коли дитина досягне зрілого віку. Також існує цілий ряд технічних проблем, наприклад, з отриманням біологічних зразків при проведенні педіатричного дослідження. Крім того, ряд систем спостереження побічних ефектів лікарських засобів, засновані на спонтанних повідомленнях і містять недостатньо даних для проведення відповідного дослідження. У дослідженнях також часто недостатня кількість учасників контрольної групи, необхідна для визначення генетичних відмінностей; часто за контроль беруться дані дорослої популяції або інших досліджень, які не можуть бути безпосередньо порівняні з дітьми.

Дослідження останніх років були сфокусовані на оцінюванні змін експресії генів або фенотипу без змін в послідовності ДНК. Багато з цих змін, передбачається, обумовлені метилюванням ДНК або модифікацією гістонів, які можуть впливати на експресію генів без змін в його послідовності, що кодує (епігенетичні зміни). Наприклад, з'являються роботи, в яких передбачається, що відмінності в характері метилювання

ДНК в клітинах мають важливе значення для росту і розвитку плоду. У той же час, епігенетика є відносно новою сферою, і клінічні наслідки медикаментозної терапії у дітей в основному залишаються невивченими. Так, більша частина генетичних досліджень в даний час проводиться на моделях тварин. Існують певні труднощі в широкомасштабному вивченні узгодженості генотипів і фенотипів; наявні дослідження були проведені у дорослих, і тому не відображають генотипічні (фенотипічні) відмінності в педіатричній популяції. Продовження цієї роботи для дітей матиме велике значення, щоб продемонструвати, як ці зміни впливають на клінічно значущі результати, в тому числі відповідь на лікарську терапію. Незважаючи на те, що в ряді досліджень відзначено зв'язок між поліморфізмом генів та ефектами лікарських засобів або фенотипічною відповіддю у дітей, в рекомендаціях така інформація не вказується. Щоб усунути цю прогалину, Консорціум по імплементації клінічної фармакогенетики працює над створенням керівних принципів, що дозволяють перетворити результати генетичних досліджень, на призначення конкретних препаратів. Для інтеграції фармакогеноміки в клінічну практику потрібно зв'язування певних генотипів з фенотипами і, нарешті, з клінічними рекомендаціями.

Особливості лікарської терапії

Тенденцією сьогодення є створення і впровадження в клінічну практику великої кількості інноваційних лікарських засобів, що поряд з нераціональним їх застосуванням, а також наявністю на фармацевтичному ринку неякісної та фальсифікованої продукції призвело до значного зростання ускладнень лікарської терапії. В цілому виділяють такі проблеми, що виникають при лікуванні дітей і підлітків в світі:

- часто використовуються лікарські засоби off-label (не за інструкцією) і неліцензованні (unlicensed).
- традиційні ліки і трав'яні збори, що продаються без рецепту, легко доступні, але, як правило, відсутні докази про їх ефективність.
- широко поширені підроблені та неякісні ліки.
- зловживання підлітками лікарських засобів без медичних показань і наркотиків.
- нові та інноваційні ліки показані до застосування у дітей, але відсутні данні про безпеку (співвідношенні користь / ризик) при тривалому спостереженні, наприклад, застосування біологічних агентів в якості базисних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів, зокрема, етанерцепт .

Різноманіття лікарських препаратів на сьогоднішньому фармацевтичному ринку потребує від лікаря високого професійного статусу й освіти, що дозволяє гарантувати дотримання інтересів хворого при проведенні фармакотерапії. Невід'ємною частиною призначення лікарських засобів є вибір препаратів з урахуванням знань

фармакокінетики, безпеки та результатів клінічних досліджень. Особливу увагу заслуговує та обставина, що педіатрична популяція є однією з найбільш «вразливих» груп пацієнтів, оскільки для більшості препаратів не розроблені спеціальні лікарські форми, в дитячому віці широко поширена практика призначення ліків off-label, у них ускладнена діагностика несприятливих реакцій на ліки. У той же час ускладнення фармакотерапії у дітей протікають важче, ніж у дорослих. У зв'язку з цим, поліпшення системи моніторингу безпечного застосування лікарських засобів в педіатричній популяції, спрямованої на зниження ускладнень медикаментозної терапії, є актуальним завданням сучасної охорони здоров'я.

Діти молодших вікових груп часто виключаються з клінічних премаркетингових досліджень, якщо ліки не призначається спеціально для цього віку. Це обмежує інформацію про залежні від віку рекомендації доз, ефективність та ризики. Недостатні масштаби проведення клінічних випробувань педіатричних лікарських засобів призводять до практики призначення ліків unlicensed (незарєєстровані, не дозволені у дітей) і off-label (не за інструкцією - з порушенням вікових обмежень, показань, дози або частоти введення, шляху введення або технології приготування). За даними огляду педіатричних клінічних досліджень застосування лікарських засобів off-label знаходиться в межах від 18 до 65% випадків в лікарні і від 11 до 31% в первинній ланці. Найбільша частота призначень препаратів off-label виявлена в неонатальних відділеннях лікарень. Передбачається, що практика застосування лікарських засобів unlicensed і off-label в педіатрії збільшує ризик небажаних ефектів на ліки. Практика застосування лікарських засобів "off-label" (не за інструкцією), що широко поширена в світі, несе ризик і для пацієнта, і для лікаря. Однак призначати лікарські препарати "off-label" допустимо тільки в тому випадку, якщо існують вагомі підстави очікувати ефективність і прийнятну безпечність призначення, або при відсутності дозволеної альтернативи, але тільки якщо лікарем рухає прагнення допомогти пацієнтові (а не бажання вивчити можливості препарату в незвичайних умовах).

До препаратів, що застосовуються у дітей, пред'являються особливі вимоги в залежності від віку пацієнтів. Так, діти молодших вікових груп не можуть проковтнути таблетку, тому у них часто застосовуються ректальні лікарські форми, які неприйнятні в старших вікових групах. Смак рідкої лікарської форми повинен бути замаскований, оскільки дитина буде відмовлятися її приймати. У рецептурах, що використовуються у дітей, особливо в рідких лікарських формах, застосовуються допоміжні речовини, такі як розчинники, ароматизатори, барвники і консерванти. У той же час, є повідомлення про те, що деякі наповнювачі шкідливі, особливо для новонароджених, немовлят і дітей молодшого віку. Так, застосування діетиленгліколю (токсичної хімічної речовини, що

використовується в антифризі) в якості допоміжної речовини в сиропі від кашлю призвело до смерті 89 осіб на Гаїті в 1995 р і в 1998 р 30 дітей в Індії. У листопаді 2008 року в Нігерії після застосування знеболюючих засобів при прорізуванні зубів, що містить парацетамол, померло 34 дитини у віці від 4 місяців до 3 років, і більше 50 було госпіталізовано з важким пошкодженням нирок. Як виявилось причиною трагедії було використання діетиленгліколю в якості розчинника для парацетамолу. Безумовно така ситуація свідчить про необхідність створення бази даних з безпеки і токсичності наповнювачів, що застосовуються в педіатрії, для збереження інформації про наповнювачі на основі фактичних даних.

Дитячі лікарські форми препаратів, що відповідають віку дитини, мають важливе значення, оскільки забезпечують безпечне застосування та всмоктування ліків. Однак в публікаціях результатів клінічних досліджень часто не вказуються дані про лікарську форму, яка застосовувалася, що ускладнює їх відтворення в рутинній клінічній практиці. Тверді лікарські форми, що застосовуються у дітей, включає тверді лікарські форми для розсмоктування, диспергіруємі й жувальні таблетки, гранули, порошки та розпилювачі, які зазвичай змішують з їжею або напоями. При відсутності лікарських форм для певного віку, таблетки подрібнюють, додають рідини або змішують з деякими видами їжі, виключаючи ліки, безпосередньо приготовані в аптеці за рецептом лікаря для конкретного пацієнта, незважаючи на відсутність доказів ефективності, переносимості та стабільності. Основні та обов'язкові вимоги до препаратів, які призначені для організму дитини, що зростає та розвивається, стосуються зручності розрахунку дози і інтервалів введення ліків, можливості вибору відповідних лікарських форм для окремої дитини, які забезпечують оптимальне співвідношення користі і ризику.

Медичні помилки

Національна координаційна рада США за повідомленням і запобігання помилок, пов'язаних з лікарськими засобами (the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention - NCCMERP) дає наступне визначення помилкам при застосуванні лікарських засобів: «Будь-яка запобіжна подія, яка може викликати або привести до неправильного використання лікарських засобів або завдати шкоди пацієнтові, коли лікарський засіб знаходиться під контролем професіонала охорони здоров'я, пацієнта або споживача». За визначенням Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) під медичною помилкою мається на увазі ненавмисна помилка в призначенні, відпусці, зберіганні або прийомі лікарського засобу, яка може завдати шкоди здоров'ю пацієнта.

Найбільш поширені помилки при застосуванні лікарських засобів в клінічній практиці:

Призначення, відпуск або введення неправильно обраного ЛЗ

Призначення ЛЗ пацієнту з гіперчутливістю до нього
Одночасне призначення ЛЗ, що вступають в лікарські взаємодії
Призначення, приготування або введення неправильної дози ЛЗ
Неправильний шлях введення ЛЗ

Пропуск дози, неправильна кратність введення (особливо для внутрішньовенних ін'єкцій)

Змішування в одній ємності несумісних препаратів для внутрішньовенного введення

Помилки, пов'язані з перемиканням з одного шляху введення ЛЗ на інший

Скорочення: ЛЗ - лікарські засоби.

Медичні помилки з потенційним заподіянням шкоди для пацієнта в педіатричних стаціонарах зустрічаються в 3 рази частіше, ніж у лікарнях для дорослих. В огляді, проведеному Star K. і співавт., вивчені повідомлення про несприятливі побічні реакції у дітей за даними бази даних Vigibase WHO з 1968 по 5 лютого 2010 року. Vigibase WHO - це найбільша база даних з безпеки лікарських засобів у світі, в якій зберігаються відомості про побічну дію лікарських засобів з 1968 року. Vigibase WHO підтримується Центром Всесвітньої організації охорони здоров'я за міжнародною програмою моніторингу побічних дій лікарських засобів в Упсалі (Швеція). У дослідження увійшло 3 472183 повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, з яких 7,7% (268 145) у дітей (0-17 років). Найбільші відмінності в побічних реакціях в групах дітей і дорослих виявлено при застосуванні антибактеріальних препаратів (33 проти 15%), респіраторних засобів (11 проти 5%) і дерматологічних препаратів (12 проти 7%). Найбільш частими побічними ефектами у дітей були шкірні реакції (35% проти 23% у дорослих). Крім того, в огляді зазначено, що в останні роки збільшилася частота медичних помилок, пов'язаних із застосуванням ліків в молодших вікових групах (від 28 днів до 23 місяців), пов'язаних з випадковим передозуванням і токсичністю препарату. Продемонстровано зростання кількості повідомлень про побічні реакції, які пов'язані з введенням в педіатричну популяцію лікарських засобів для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ). Для підвищення безпеки пацієнтів необхідно звернути особливу увагу на труднощі, що пов'язані з дозуванням препаратів, особливо в молодших вікових групах.

У Британському проспективному дослідженні, в якому аналізувалися медичні помилки 5 лондонських дитячих лікарень, виявлено 391 помилку призначень ліків, що склало 13,2% (95% ДІ від 12,0 до 14,5) і 429 помилок введення лікарських засобів, що склало 19% (95% ДІ від 17,5 до 20,7%). У систематичному огляді, проведеному Wong I.C. і співавторами, що включав 16 досліджень, представлено аналіз

зустрічальності помилок дозування лікарських засобів у дітей. В 11 дослідженнях виявлено, що помилки дозування найбільш поширені серед усіх, а в 3 дослідженнях за значимістю цей тип помилок посідав друге місце. Передбачається, що помилки дозування лікарських засобів, представляють найпоширеніший тип помилок в педіатричній популяції. Крім того, виявлено суттєві відмінності в частоті помилок; що, по-видимому, відбиває відмінності у визначенні медичної помилки і застосовуваних методологій оцінки. Так, частота помилок дозування за даними звітів знаходиться в діапазоні 0,03 на 100 госпіталізацій в Великобританії і 2 на 100 госпіталізацій в США. Серед поширених помилок в педіатричній практиці також слід відзначити помилки при розрахунку індивідуальних доз в призначеннях, приготуванні і введенні лікарських засобів.

Розрахунок індивідуальних дозувань лікарських засобів для конкретної дитини потребує додаткового часу і підвищеної концентрації уваги. Залежно від рецептури лікарського засобу, доза може розраховуватися за вагою або площею поверхні тіла, виходячи з найбільш оптимального варіанту. Крім калькуляції дози, необхідно правильно її відміряти (градуйовані ємності, шприци, бюретки для дозування та ін.), а також визначити загальний обсяг рідини для розведення дуже малих кількостей препарату (наприклад, кількість молока і лікарського засобу (адсорбція, випадання осаду), смакові якості). Особливістю нинішнього часу є наявність on-line калькуляторів і розрахунку площі поверхні тіла дитини, і педіатричної дози (наприклад, <http://www.uarf.com.ua/pddose.php>). Введення лікарського засобу вимагає додаткового часу, а лікарська форма може бути представлена особливою (і вишуканою) їжею, дуже відомими солодощами чи іграшками, або річчю, яка розповідає свою історію. У старших вікових групах дитина несе відповідальність (наскільки вона здатна!) за час прийому лікарського засобу або за допомогою нагадування хвороби про себе, що свідчить про її розвиток, або за допомогою своєї іграшки, «розумної» ігрової приставки, що повідомляє за допомогою звукового сигналу про точний час прийому лікарського засобу. Попередження медичних помилок і потенційної шкоди для пацієнтів в умовах стаціонару вимагає міждисциплінарних і багатогранних зусиль, у тому числі технічних рішень.

Цікавим є австралійське дослідження, в якому тестувалася модель зниження медичних помилок в педіатричному стаціонарі. Імплементация рекомендацій щодо безпечного застосування препаратів в педіатрії здійснювалася з використанням моделі, що заснована на доказах. Ключовими моментами були: участь клініциста, поліпшення міждисциплінарної інформації, висновків консенсусів, інтерактивне навчання, і своєчасний зворотній зв'язок за допомогою інтерактивних циклів Планування (проекткування) - Реалізація (робота) - Контроль

(Аналіз) - Коригування (регулювання) [Plan-Do -Study-Act]. Період спостереження склав 4 роки. Відзначено зниження побічних реакцій більш ніж на 50% в перший рік, що зберігалася до кінця спостереження. Найкращі результати були досягнуті в зниженні потенційних побічних реакцій, які знизилися з 12,26 на 100 пацієнтів на початку дослідження до 4,60 на 100 пацієнтів через 4 роки ($p < 0,05$). В цілому, спостерігалось зниження медичних помилок з 4,51 на 100 повідомлень на початку дослідження до 2,78 на 100 повідомлень через 4 роки ($p < 0,05$). Помилки призначення ліків зменшилися на 65%, з 4,07 на 100 повідомлень на початку дослідження до 2,05 повідомлень через 4 роки ($p < 0,05$). Таким чином, представлена модель безпечного застосування препаратів в педіатрії із залученням лікарів різних спеціальностей, продемонструвала ефективність в зниженні медичних помилок і потенційних побічних реакцій госпіталізованих дітей, що зберігалася протягом тривалого періоду спостереження.

Слід зазначити, що в лікарні медичні помилки можуть бути результатом дефіциту часу медперсоналу, що негативно впливає на розрахунки доз і необхідні комунікації, і необхідністю надання медичної допомоги і призначення ліків. В амбулаторних умовах стрес і труднощі, пов'язані з реалізацією призначень лікаря маленьким пацієнтам, лягає на плечі батьків і сім'ї, і зі зрозумілих причин тут також часто виникають помилки. Особливо це стосується ліків, що продаються без рецепту, при застосуванні яких можливе передозування лікарських засобів і порушення інтервалів введення препаратів. Для зниження найбільш частих помилок в прийомі ліків необхідні поліпшення упаковки медпрепаратів, спрощення методів дозування і проведення освітніх заходів. Крім того, при призначенні препаратів слід обговорювати питання безпеки терапії.

Несприятливі реакції на ліки

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я несприятлива реакція на ліки (НРЛ) - це «небезпечні, непередбачені реакції на ліки, що відбуваються при зазвичай використовуваних для лікування дозах». НРЛ входять до числа десяти провідних причин смерті в багатьох країнах. Вважається, що частина НРЛ є прогнозованими, оскільки обумовлюються фармакологічними властивостями ліків та залежать від дози (наприклад, побічні ефекти, лікарські взаємодії, токсичність). У той же час існують і інші, непрогнозовані, не пов'язані з фармакологічними властивостями ліків, менш пов'язані з дозуванням, і, передбачається, пов'язані зі змінами імуногенезу і факторами зовнішнього середовища (наприклад, реакції ідіосинкразії, (псевдо) алергічні реакції або непереносимість). Однак у новонароджених і немовлят існують особливості, пов'язані з відмінностями передбачуваних причин розвитку НРЛ (фармакологія і дози відомі, взаємодії можуть бути кількісними, очікувані побічні ефекти, тільки активна речовина або лікарська форма).

Можливо, в даній популяції більш відповідним є наступне визначення: «ненавмисний та шкідливий вплив в результаті використання ліків, призначених для діагностичних або терапевтичних цілей (незалежно від дози)», як більш широке визначення, оскільки в загальній практиці ліки призначаються off-label і unlicensed і рекомендації до їх дозування відсутні. Очевидно, це визначення перекриває помилки, пов'язані з неправильним введенням лікарського засобу (наприклад, неправильний шлях введення, дозування). Нарешті, НРЛ і медичні помилки, пов'язані з широкою областю досліджень по ятрогенії, яка розвивається. До ятрогенних дефектів, що призводить до НРЛ, відносяться недотримання вимог інструкцій, поліпрагмація, порушення дозування в застосуванні лікарських засобів.

Висновки.

Застосування лікарських засобів в педіатричній практиці повинне проводитися з обережністю, необхідно враховувати фізіологічні особливості різних вікових груп. Для проведення ефективної і безпечної фармакотерапії у дітей обов'язковою умовою є фундаментальне розуміння вікових особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів. Фармакотерапія захворювань дитячого віку повинна проводитися з обов'язковою участю клінічного фармаколога, що володіє знаннями фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Література

1 Saiyed M.M. Lalwani T., Rana D. Off-Label Medicine Use in Pediatric Inpatients: A Prospective Observational Study at a Tertiary Care Hospital in India // International Journal of Pediatrics.- Volume 2014 (2014), Article ID 415815, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/415815>

2 Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: особенности фармакокинетики // Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія» 2015.- № 3

3. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2014.- №6.- С.5-23.

4 Use of medicines in children - St. James's Hospital // Матеріали сайту www.stjames.ie

5 Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса., В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

6. Беловол А.Н., Князькова И.И., Фролова Т.В. К вопросу о коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков // Здоров'я України. Темат. номер: Педіатрія. -Київ:Здоров'я України, 2012, N Вересень (№ 3).-С.17,19

7 Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. ГАМКА-рецепторы: структура и функции // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2010.- Том 73, № 10

8 Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: Importance for drug development and clinical practice // Paediatric Drugs, 2010.- 12(4), 223-233.

9 Carleton B. Demonstrating utility of pharmacogenetics in pediatric populations: Methodological considerations // Clinical Pharmacology & Therapeutics, - 2010. - 88(6), 757-759.

10 Neville, K. A., Becker, M. L., Goldman, J. L., & Kearns, G. L. Developmental pharmacogenomics // Paediatric Anaesthesia,- 2011. - 21(3), 255-265.

11 Stranger B.E., Stahl E.A., Raj T. Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics // Genetics, - 2011. - 187(2), 367-383.

12 Carleton B. Demonstrating utility of pharmacogenetics in pediatric populations: Methodological considerations // Clinical Pharmacology & Therapeutics . - 2010 . - 88 (6) , 757 - 759 .

13 Caudle K.E., Klein T.E., Hoffman J.M. et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process // Current Drug Metabolism.- 2014.- 15(2), 209-217.

14 Improving medicines for children in Canada / The Expert Panel on Therapeutic Products for Infants, Children, and Youth.- 2014.- 268 p.

Розділ 5.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

У ПОХИЛОМУ ВІЦІ.

Населення XXI сторіччя характеризується інтенсивним ростом осіб віком понад 65 років. Ця тенденція почалася в минулому сторіччі і зараз очікується інтенсивний ріст цієї популяції. По прогнозам частина населення світу старше 65 років зросте з 11% в 2010 році до 22% в 2050 році та 32% в 2100 році. Відсоток осіб у віці старше 80 років в Західній Європі збільшиться з 4% в 2010 році до 10% в 2050 році. Старіння населення світу обумовлено декількома факторами: ростом санітарно-гігієнічних умов проживання, поліпшенням якості та кількості продуктів харчування, поліпшенням житлового будівництва, освітою, великою увагою до фізичного стану і розвитком медичних наук. Профілактика і лікування інфекційних та серцево-судинних захворювань та розробка анестезіологічних медикаментів і техніки, зокрема, сприяли значному збільшенню очікуваної тривалості життя. Відбувається епідеміологічний перехід від провідних причин смерті, від інфекційних захворювань і гострої хвороби до неінфекційних хронічних захворювань і дегенеративних захворювань. Розвинуті країни Північної Америки, Європи та Західної частини Тихого океану вже пройшли цей перехід, а інші країни знаходяться на різних етапах розвитку. Епідеміологічний перехід в поєднанні зі збільшенням числа літніх людей є проблемою для громадської охорони здоров'я. Все більше і більше людей похилого віку мають одночасно декілька захворювань і в зв'язку з чим приймають одночасно 5 і більш ліків. У похилому віці фармакокінетика та фармакодинаміка багатьох ліків змінюється. Крім того, фармакотерапія може бути ускладнена труднощами з отриманням ліків або дотриманням режимів прийому ліків. З віком і через зміни маси тіла, деякі зміни в фармакокінетиці присутні у багатьох літніх людей. Особливо важливі зміни обсягу розподілу та ниркового кліренсу. Безпечна і ефективна фармакотерапія залишається однією з найбільших проблем в геріатричній медицині.

Абсорбція ліків

Фармакокінетичні дослідження щодо впливу старіння на поглинання ліків дали суперечливі результати. Кілька досліджень не показали вікових відмінностей у показниках абсорбції різних препаратів. Однак інші дослідження показали посилене поглинання, наприклад, леводопи. Для ліків, що поглинаються пасивною дифузією, існує низький рівень доказу залежності від віку.

Ефект першого проходження та біодоступність

З віком відбувається зниження пресистемного метаболізму (ефекту першого проходження, «first-pass metabolism»). Ймовірно, це пов'язано зі зменшенням маси печінки з подальшим зниженням кровотоку та вживанням лікарських засобів з високим кліренсом. Значно збільшується біодоступність ліків, які мають інтенсивний пресистемний метаболізм, таких як опіоїди та метоклопрамид. Для цих препаратів рекомендується низька початкова доза. На відміну від цього, активація декількох пролікарських препаратів, таких як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) еналаприл та периндоприл, може бути більш повільною або зменшеною. Однак це не є клінічно значимим через хронічне застосування.

Розподіл ліків в організмі

З віком в організмі людини виникають істотні зміни, в тому числі поступове зменшення загальної кількості води в організмі та зниження маси тіла. Це супроводжується відносним збільшенням жиру в організмі. Гідрофільні препарати, як правило, мають менший об'єм розподілу (V), що приводить до підвищення рівня їх концентрації в сироватці крові у людей похилого віку (наприклад, гентамицин, дигоксин, літій і теофілін). В наслідок цього навантажувальна доза повинна бути меншою, ніж у молодих людей. Зниження V для гідророзчинних препаратів балансується за допомогою збільшення кліренсу нирок (CL) на тлі зменшення впливу на період напіввиведення (HL). На відміну від цього, ліпофільні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфін та аміодарон) мають меншу розчинність у воді, тому їхній вміст V зростає з віком. Основним ефектом

збільшення V у таких випадках є подовження періоду напіввиведення. Збільшення V спостерігається у таких ліків, як діазепам, тіопентал, лідокаїн. Наслідком цього є те, що пацієнти похилого віку можуть мати довготривалі наслідки та небажані ефекти після припинення терапії.

Білкове зв'язування

Кислотні сполуки (наприклад, діазепам, фенітоїн, варфарин, ацетилсаліцилова кислота) зв'язуються переважно з альбуміном, тоді як основні лікарські засоби (наприклад, лідокаїн, пропранолол) зв'язуються з глікопротеїном альфа-1. Незважаючи на те, що з віком не було виявлено суттєвих змін в концентрації обох цих білків, альбумін часто знижується у людей з недоїданням, кахексією або гострими захворюваннями, тоді як глікопротеїни альфа-1 під час гострих захворювань збільшуються. Основним фактором, який визначає ефект препарату, є вільна (необмежена) концентрація препарату. Незважаючи на те, що зміни в зв'язуванні препарату з протеїнами плазми крові може теоретично сприяти лікарській взаємодії або фізіологічним ефектам (для лікарських засобів, які мають високу ступінь зв'язування з протеїном), його клінічна значимість обмежена у більшості ліків. Проте для деяких лікарських засобів, наприклад, фенітоїну, фармакологічні ефекти можуть бути посилені та, незважаючи на низьку концентрацію альбуміну, спостерігатися більшість побічних явищ.

Кліренс лікарських засобів

1. Печінковий

Печінковий кліренс лікарських засобів залежить від здатності печінки метаболізувати препарат з крові, що проходить через цей орган (печінковий коефіцієнт екстракції) та печінкового кровотоку. Препарати можна розділити на три групи відповідно до коефіцієнта екстракції (E): високий ($E > 0,7$, наприклад, декстропропаксифен, лідокаїн, петидин і пропранолол), проміжний (E 0,3-0,7, такі засоби як ацетилсаліцилова кислота, кодеїн, морфін, і триазолам) та низький коефіцієнт екстракції ($E < 0,3$, наприклад, карбамазепін, діазепам, фенітоїн, теофілін та варфарин). Коли E високий, кліренс обмежується швидкістю кровотоку. Коли E є

низьким, зміни в кровотоку призводять до невеликих змін у кліренсі. Тому зниження кровотоку печінки при старінні головним чином впливає на кліренс ліків з високим коефіцієнтом екстракції. Набагато більшим значенням є зменшення об'єму печінки до 30% у дорослому віці. Це призводить до зменшення кліренсу. Кілька досліджень продемонстрували значне вік-залежне зниження кліренсу багатьох лікарських засобів, що метаболізуються шляхом фази-1 в печінці. Це пов'язано з такими реакціями, як окислення та відновлення. Загальна кількість ферментів, що відносяться до цитохрому P 450 (CYP) знижується у пацієнтів віком старше 70 років приблизно на 30%. Навпаки, не має доказів про істотний вплив віку на процеси, які відносяться до фази-2 (наприклад, глюкуронізація). Проте загалом зменшення печінкового кліренсу не має клінічної значимості і зменшення дози не потрібне.

2. Нирковий

Зниження швидкості клубочкової фільтрації, пов'язане з віком, впливає на кліренс багатьох препаратів, таких як водорозчинні антибіотики, діуретики, дигоксин, водорозчинні бета-блокатори, препарати літія, нестероїдні протизапальні засоби та нові оральні антикоагулянти, такі як дабігатран та рівараксобан. Клінічне значення такого зниження екскреції нирок залежить від ймовірної токсичності препарату. Препарати з вузьким терапевтичним індексом, такі як аміноглікозидні антибіотики, дигоксин та літій, можуть мати серйозні побічні ефекти, якщо вони накопичуються лише незначно більше, ніж передбачалося. У хворих похилого віку креатинін у сироватці крові може перебувати в контрольних межах, тоді як функція нирок помітно зменшується. Оцінювання рівня кліренсу креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації з використанням формул Cockcroft та Gault або Модифікації дієти при ниркових захворюваннях (Modification of Diet in Renal Disease -MDRD) може бути корисним. Проте недостатньо доказів про використання цих формул у літніх пацієнтів, тому слід використовувати обережність при їх використанні.

Вік-залежні зміни в фармакодинаміці

Дослідження чутливості до ліків вимагають вимірювання концентрації препарату в плазмі, а також вимірювання ефектів ліків. Фармакодинаміка визначається концентрацією препарату на рецепторах, взаємодією

рецептора з лікарським засобом (варіацією числа рецепторів, афінністю рецепторів, реакцією другого месенджера та клітинною відповіддю) та гомеостатичною регуляцією. Існує мало даних про фармакодинамічні відмінності у дуже старих людей.

1. Антикоагулянти

Ряд досліджень показав, що частота кровотеч, пов'язаних з терапією антикоагулянтами та реакцією на варфарин, зростає з віком. Існує свідчення про значне інгібування синтезу активованих вітамін К-залежних факторів згортання при однаковій плазмовій концентрації варфарину у людей похилого віку у порівнянні з молодими пацієнтами. Якщо вітамін К-антагоністи (VKAs) ретельно контролюються, сам вік не є протипоказанням до лікування, у пацієнтів дуже похилого віку прийом цих засобів супроводжується достатньо прийнятими низькими показниками випадків кровотеч, як було показано в італійському дослідженні. Стосовно нових антикоагулянтів, дабігатран, ривароксабан та апіксабан, лікарям слід враховувати відмінності між добре контрольованими випробуваннями та щоденною практикою, особливо щодо побічних дій (ADE) та застосовувати відповідні для людей похилого віку дози.

2. СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПРЕПАРАТИ

2.1. Блокатори кальцієвого каналу

Незважаючи на те, що люди похилого віку менш чутливі до впливу верапамілу на прохідність серця, у людей похилого віку спостерігається більше зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у відповідь на певну дозу верапамілу. Це може бути пояснено підвищеною чутливістю до негативних інотропних та вазодилатируючих ефектів верапаміла, а також зменшеної чутливості до барорецепторів. Для дилтіазема теж характерні вікові зміни в обміні речовини, але ці зміни, здається, не впливають на реакцію артеріального тиску чи серцевого ритму. Болюсне введення дилтіазему викликає подовження інтервалу PR (дромотропний ефект) у молодих хворих більшою мірою, ніж у людей похилого віку.

Дігідропіридини на початку лікування мають більший вплив на кров'яний тиск у людей похилого віку, можливо, через вікове зниження відповіді барорецепторів, але це збільшення може бути тимчасовим і зникає приблизно через 3 місяці.

2.2. Бета-блокатори

З віком спостерігається зниження функції β -адренорецепторів. Відповіді як на вживання β -агоністів, так і β -антагоністів з віком знижуються. Це є вторинним по відношенню до порушення β -рецепторної функції через конфірмаційні зміни рецептора, зміни афінності зв'язування з гуанілінуклеотидною субодиницею або регресивної регуляції рецепторів. Вважається, що загальна кількість рецепторів не змінюється, але пострецепторні дії змінюються через зміни внутрішньоклітинного середовища. Реакція α -адренорецепторів з віком зберігається.

3. ЛАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ

Багато препаратів, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС), викликають перебільшену реакцію у людей похилого віку. Пацієнти похилого віку особливо вразливі до побічної дії антипсихотичних засобів, особливо до розвитку таких ефектів як екстрапірамідні рухові порушення, аритмії та постуральна гіпотензія. Засоби з антихолінергічним впливом також можуть погіршити когнітивні функції та орієнтаційні здатності у хворих з холінергічним дефіцитом, наприклад, з хворобою Альцгеймера. Похилий вік також асоціюється з підвищеною чутливістю до ефектів бензодіазепінів на центральну нервову систему. Постуральний вплив збільшується, і пацієнти частіше втрачають рівновагу після введення триазоламу. При регулярному вживанні заспокійливі ефекти мідазоламу набагато посилюються. Точні механізми, що відповідають за підвищення чутливості до цих препаратів при старінні, невідомі. Проте відомо, що із зростанням віку лікарські засоби можуть проникати в ЦНС більш легко, наприклад, функціональна активність Р-глікопротеїнового насоса в гематоенцефалічному бар'єрі зменшується при старінні. Відмічені відмінності для бензодіазепінів можуть також бути пов'язані з відмінностями в розподілі ліків в ЦНС.

У людей похилого віку відмічається підвищення чутливості до анестетиків, наприклад, підвищується чутливість до пропофолу з віком. З іншого боку, у осіб похилого віку не виявлено підвищеної чутливості до нейро-м'язових блокаторів, вимоги щодо зменшення дозування з віком переважно пов'язані з зміною фармакокінетики. Чутливість до опіоїдів у похилому віці збільшується приблизно на 50%.

ВАРІАНТИ РЕАКЦІЇ НА ЛІКИ

Люди похилого віку демонструють значну мінливість у відповідях на ліки, як по відношенню до сприятливих ефектів, так і небажаних наслідків. Так, хворі можуть отримувати користь від антипсихотичних препаратів при лікуванні делірію та поведінкових або психологічних симптомів при деменції, але в інших випадках при прийомі антипсихотиків практично не спостерігається позитивних ефектів, але негативні наслідки досить характерні. Близько половини пацієнтів, які отримували галоперидол, страждають екстрапірамідними руховими порушеннями, незалежно від добової дози або концентрації галоперидолу у сироватці крові. Зміни фармакогенетичних чинників були відсутні. Інший приклад - змінна відповіді на антикоагулянти. Прийом антагоністів вітаміну К пов'язаний із значним ризиком несприятливих наслідків, що призводять до госпіталізації у літніх людей. Вік, вага та генотип фармакокінетичних (CYP2C9) та фармакодинамічних (VKORC1) детермінант складають приблизно 60% від необхідності корегувати дозу варфарину.

Варіанти реакції на ліки є багатофакторними та наслідком змін функціональної активності органів, складу тіла, пострецепторних відповідей, гомеостатичного резерву та коморбідних хвороб або станів. Певну роль можуть відігравати також і фармакогенетичні чинники. Підвищена крихкість в похилому віці все більше визнається як фенотип, який передбачає несприятливі наслідки для здоров'я. Запалення, асоційоване з підвищеною крихкістю, має суттєвий вплив на транспортер ліків та активність ферментів, які беруть участь в метаболізмі ліків, що сприяє мінливості кліренсу препаратів. Зміни в експресії генів включають дуже малу частку генів.

ВИКОРИСТАННЯ ЛІКІВ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ

Літні пацієнти часто страждають на декілька хронічних захворювань тому вживають більше ліків, ніж будь-яка інша вікова група. Знижений фізіологічний запас, пов'язаний зі старінням, може бути додатково вичерпаний гострими або хронічними захворюваннями та наслідками ліків. В більшості розвинених країн приблизно 2/3 населення ≥ 65 років приймають рецептурні та безрецептурні (ОТС) ліки. Вважається, що в середньому літня людина користується 4-5 рецептурними препаратами та двома ОТС-ліками та заповнює 12-17 рецептів на рік, частина більш ослаблених літніх хворих може одночасно приймати більш ніж 5 різних ліків. Наприклад, в Нідерландах мешканка, що проживає в домашніх умовах, отримує щонайменше 7-8 різних препаратів. Встановлено, що середнє число препаратів, що застосовуються при надходженні в геріатричне відділення, становить десять [8]. На вершині цих пацієнтів застосовують при середніх двох лікарнях з безрецептурою. Тип використовуваного наркотику змінюється залежно від установок. Медсестринці найчастіше використовують антипсихотику та седативно-гіпнотичні засоби, потім діуретики, антигіпертензивні препарати, анальгетики, серцеві препарати та антибіотики. Психоактивні препарати призначаються для $\sim 65\%$ пацієнтів, що палять, і для $\sim 55\%$ пацієнтів з догляду за будинками; $\sim 7\%$ пацієнтів в будинках для престарілих одержують ≥ 3 психоактивних препаратів одночасно. Пацієнти спільноти частіше використовують анальгетиків, сечогінних засобів, серцево-судинних препаратів та седативних засобів. Люди похилого віку використовують позабіржові ліки для лікування незначних скарг, таких як біль, запор, простуда та шлунково-кишкові симптоми. Найбільш часто використовуваними ОТС є парацетамол, НПЗЗ, антигістамінні препарати та лікарські засоби для скарг на шлунок, як антагоністи рецепторів H_2 та інгібітори протонпрумових речовин. У ряді країн статини та інгібітори протон-насоса також доступні як позабіржові препарати. Існують сумніви щодо безпеки позабіржових лікарських засобів, особливо у літніх пацієнтів. Зокрема, седативні засоби можуть збільшити ризик падіння. Використання кількох ліків підвищує ризик взаємодії лікарських засобів та небажаних ефектів. Різний ступінь печінкової і ниркової недостатності та потенціал для більшого фармакодинамічного ефекту седативних засобів у людей похилого віку можуть призвести до того, що ліки з без рецептурним застосуванням навіть з низькими дозами шкідливі. Чеболлоро Сантамарія

та ін. показало, що кровотеча з виразкової хвороби була пов'язана з використанням НПЗП у 81% з 84 пацієнтів і 95% купили їх НПЗП як препарат з без рецептурою. Використання рекомендованих доз ОТС НПЗП має відносно гарний рівень профілактики в порівнянні з НПЗЗ, що приймаються за рецептом. Однак пацієнти можуть приймати більш високі дози протягом більш тривалого періоду без гастропротективного препарату з серйозною токсичністю шлунково-кишкового тракту в результаті. Багато літніх людей використовують позабіржові препарати для поліпшення їхнього сну. Ризики, пов'язані з цим використанням, не були розглянуті. Люди похилого віку не завжди усвідомлюють несприятливі реакції на лікарські засоби (ADRs), викликані антагоністами позабіржового рецептора, такі як плутанина, і ОТС статини, такі як токсичність печінки та скелетних м'язів. Документація без рецептурних лікарських засобів у медичних документах є рідкістю. Лише 5% без рецептурних препаратів, які застосовують пацієнти до і під час госпіталізації, були зафіксовані на діаграмах препаратів. Запитання пацієнтів похилого віку, особливо тих, хто допускається до лікарень, для їх використання з використанням позабіржових препаратів є важливим для запобігання взаємодіям між ліками та лікарськими засобами. Ці взаємодії можуть викликати не тільки НПЗП та антигістамінні препарати, але також і рослинні лікарські препарати, як звіробій. Свиняне використовується для лікування депресивних симптомів. Зростаюча доступність позабіржових препаратів, безумовно, має переваги. Незважаючи на це, лікарі, які призначають препарат, завжди повинні приділяти пильну увагу використанню супутнього препарату без рецептурного лікування, щоб мінімізувати несприятливі реакції на ліки.

Поліпрагмазія у порівнянні з відповідним призначенням лікарських засобів

Літні пацієнти вживають багато ліків. Деякі з них можуть бути життєво необхідними (тобто антибіотики або тромболітики). Пероральні гіпоглікемічні засоби можуть поліпшити якість життя при контролі цукрового діабету. Антигіпертензивні препарати та вакцини проти грипу можуть допомогти запобігти або зменшити захворюваність. Анальгетики та антидепресанти можуть контролювати виснажливі симптоми. Тому при призначенні терапії важливо правильно зрозуміти та оцінити ситуації, в яких потенційні переваги перевищують потенційні ризики. Поліпрагмазія

часто визначається як одночасне використання п'яти або більше різних препаратів. Основними причинами поліпрагмазії є триваліша тривалість життя, поліморбідність та впровадження доказових рекомендацій. Проте поліпрагмазія також має важливі негативні наслідки. Невиправдана поліпрагмазія сприяє небажаним клінічно важливим і часто клінічно значущим як між лікарськими («drug-drug») взаємодіям, так і небажаним негативним реакціям організму на ліки (ННР). У 42,1% хворих похилого віку з поліморбідністю було виявлено потенційно невинуватену поліпрагмазію, яку ці хворі приймали щонайменше протягом 1 року. Приблизно 12% літніх пацієнтів потрапляють до лікарень через ННР. За оцінками, більше половини цих ННР можливо було запобігти. Однак, одночасне призначення багатьох ліків не обов'язково є недоцільним. Термін "відповідне призначення" висвітлює проблеми як невідповідного використання ліків, так і невідповідної відсутності або недостатності використання ліків (або недостатнього терміну лікування). Комплексна геріатрична оцінка та коректна медикаментозна оцінка є ефективними методами оптимізації поліпрагмазії та повинні включати як невідповідне використання ліків, так і недостатнє лікування. Було доведено, що фармацевти та геріатри можуть відігравати важливу роль у оптимізації поліпрагмазії у осіб похилого віку.

Комплексна оцінка призначення медикаментозної терапії

Комплексна оцінка призначення медикаментозної терапії є важливим процесом ведення пацієнтів з хронічними захворюваннями. Процес узгодження ліків спрямований на зменшення кількості помилок при призначенні лікарського засобу складається з чотирьох етапів. Першим кроком є верифікація, тобто складання списку ліків, які використовуються на наступний час. Другий етап - оцінка: кожен лікарський засіб (включаючи засіб та дозування) перевіряється на доцільність. Третім кроком є узгодження: порівняння недавно призначених ліків з раніш призначеними ліками (та перевірка наявності цих змін у відповідній медичній документації). Останній крок - це спадкоємність медичних працівників, згідно з чим оновлений список передається для ознайомлення не тільки медичному персоналу, але й персоналу з догляду. Такий підхід привів до зниження випадків небажаних побічних ефектів (НПЕ) лікарських засобів на 43%, які були обумовлені частіше за все помилками

при призначенні лікарських засобів. Але цей підхід не знижував частоту НПЕ за іншими причинами, зв'язаними з прийомом лікарських засобів.

Було розроблено декілька методів оцінки доцільності призначення препаратів пацієнтам похилого віку. Ці методи можна розділити на неявні та явні методи. За допомогою неявного методу дані медичної документації та інформація, яку одержують від пацієнта використовуються для визначення відповідності терапії. Прикладами перевірених, неявних скринінгових методів є Індекс відповідності лікарських засобів та метод призначення за рецептом. Ці методи призначені для пацієнта і дають можливість провести повну та гнучку оцінку індивідуальної фармакотерапії. Оскільки неявні методи залежать від інформації пацієнта, вони здатні виявляти неспецифічні проблеми. Проте ці методи часто забирають багато часу і залежать від клінічної оцінки та знань факторів геріатричної фармакотерапії, які можуть відрізнятися між лікарями. Така можлива різниця або відсутність знань не настільки значно впливає при застосуванні явних методів. Це більш жорсткі інструменти скринінгу, засновані на огляді літератури чи консенсусу експертів, і які вказують на невідповідні комбінації ліків або протипоказання. Невідповідні ліки можуть бути виявлені послідовно. Структура інструментів явних методів дозволяє легко інтегрувати їх в пакети програм, і вони можуть бути використані в якості так званих "клінічних правил". Найбільш відомим інструментом з явного скринінгу є нещодавно оновлений список препаратів Beers (the Beers list), в якому перераховані ліки які можна уникнути або скорегувати у осіб похилого віку в цілому або у випадках специфічної захворюваності. Подібні списки, засновані на списку Beers, були розроблені у Франції, Канаді та Норвегії. Іншими прикладами чітких інструментів скринінгу є система «START» (система скринінгу для попередження лікарів відносно правильного лікування - screening tool to alert doctors to the Right Treatment - START) та STOPP система (система скринінгу призначення лікарських засобів літнім людям - screening tool of older person's prescriptions - STOPP), які є системою для перевірки правильності оцінки призначення медичних засобів. Інструменти явного скринінгу мають певні недоліки. Наприклад, негнучкий підхід може призвести до помилково-позитивних результатів, оскільки індивідуальні характеристики пацієнта або переваги не враховуються - препарат може бути неприйнятним взагалі, але підходить для конкретного пацієнта. Також можуть виникати помилково-негативні висновки якщо зазначені

проблеми не входять до аналізу системи і не виявляються за допомогою цих методів. Такі фактори, як час до настання і оцінки позитивного впливу медикаментозної терапії та моніторинг лікарських засобів, цими методами не враховуються. Недолікування або недопризначення, що означають, що хвороба не лікується відповідно до існуючих рекомендацій та протоколів, зазвичай не можуть бути виявлені за допомогою цих явних інструментів скринінгу (за винятком системи "Скринінг START", який призначений для виявлення недопризначення).

Тактика для покращення медикаментозної терапії в похилому віці

Першим кроком узгодження медичних засобів є визначення медикаментів, які пацієнт справді використовує, в тому числі препарати з без рецептурної групи. Ця інформація повинна збиратися з усіх джерел, включаючи дані, отримані безпосередньо від пацієнта та його родичів, осіб, які наглядають за літнім хворим, дані медичної документації. Але жоден з цих джерел не підтвердив свою окрему значущість. Для надання лікарям засобу збору інформації щодо прийому лікарських засобів нещодавно була розроблена структурована історія прийому ліків (structured history taking of medication use - SHIM). За допомогою цієї системи (SHIM) були виявлені розбіжності в анамнезі прийому ліків практично у всіх пацієнтів. Було також виявлено, що фактичні клінічні наслідки прийому ліків виникали у одного з п'яти пацієнтів, і майже половина цих наслідків спричинена невідповідним призначенням без рецептурних препаратів. Важливо відзначити, що порушення смаку, як складова процесу старіння, так і викликаний прийомом ліків, може вплинути на прихильність до лікування.

Для покращення комплаєнсу у людей похилого віку слід завжди використовувати комбінацію навчальних та поведінкових стратегій.

Ефективність та безпечність ліків значною мірою визначається прихильністю. Дотримання визначається як ступінь, в якій поведінка людини, прийом ліків, дотримання дієти та / або змін в образі життя відповідає існуючим узгодженим клінічним рекомендаціям. Низька прихильність до лікування хронічних захворювань є поширеною проблемою серед людей похилого віку. Одна з перших статей, що вказує на відсутність дотримання лікування, була опублікована в 1957 році; лише у 50% пацієнтів, яким призначали антитуберкульозний засіб, цей препарат був виявлений в сечі. Кокранівський огляд свідчить про 50%-ну недотриманість призначеному лікуванню у пацієнтів з хронічними

захворюваннями. Прихильність до антигіпертензивних препаратів та терапії статинами часто буває навіть нижчим. Протягом першого року від початку гіпотензивної терапії 50% пацієнтів припиняли вживання цих препаратів. Прихильність літніх пацієнтів, яким призначались статини, становить 60% через 3 місяці, 43% через 6 місяців і 26% через 5 років.

Наслідки неадекватного призначення є суттєвими і включають госпіталізацію (33-60% випадків - госпіталізації, пов'язані з неадекватним прийомом лікарських засобів) та звеличення смертності. В клінічному дослідженні при порівнянні кандесартану та плацебо було продемонстровано, що навіть прийом плацебо приводив до 3,5 разів зниження смертності при хронічній серцевій недостатності, що ще раз демонструє, що висока прихильність до прийому ліків характеризує високий рівень дотримання рекомендацій до здорового способу життя в цілому. Тому своєчасне виявлення хворих з низькою прихильністю до лікування є край важливим.

Систематичний огляд основних факторів, які впливають на прихильність до лікування осіб похилого віку, показав що недостатня грамотність по відношенню до існуючого захворювання, медична грамотність в цілому, стан когнітивної функції, побічні реакції на ліки та поліпрагмазія є найбільш важливими та впливовими на прихильність. Бажання літніх людей приймати ліки для профілактики серцево-судинних захворювань дуже залежить від тих несприятливих наслідків, які можуть викликати ці ліки.

Однак, пацієнта не слід звинувачувати через погане дотримання призначених ліків. Інструментом для відстеження дотримання пацієнта є опитування, яке включає опис ліків, кратність тощо. Іншими методами виявлення недотримання рекомендацій є так звані фізіологічні маркери, наприклад, низька частота серцевих скорочень при використанні бета-адреноблокаторів, біохімічні вимірювання в крові або сечі метаболітів лікарських засобів або ферментів, які приймають участь в фармакологічній дії (наприклад, для моніторингу використання інгібіторів АПФ).

Існує багато методів поліпшення прихильності до лікування, однак, як показали дослідження та загальна практика найефективнішим підходом є зменшення частоти дозування. Найкраща прихильність зустрічається при прийомі ліків з частотою дозування один раз на день (79%), зменшується до 69% при прийомі 2 рази на добу, 65% - 3 рази на добу,

51% - 4 рази на добу. Залучення пацієнта в обговорювання лікування в цілому покращує прихильність до лікування.

Побічні реакції на ліки

Побічні реакції на ліки (ПР) є важливою причиною захворюваності та смертності серед пацієнтів похилого віку. Ослаблені літні пацієнти та ті, що мешкають в будинках по догляду вважається, що знаходяться під найбільш високим ризиком розвитку ПР на ліки. Ризик ПР на ліки є експоненціальним, а не лінійним, пов'язаним із кількістю прийнятих ліків. Більше 80% ПР, що виникають при знаходженні в стаціонарі, відносяться до типу А, тобто вони залежать від дози, передбачувані та її розвиток потенційно можливо уникнути. Антибіотики, антикоагулянти, дигоксин, діуретики, гіпоглікемічні засоби, протипухлинні засоби та нестероїдні протизапальні препарати, в основному відповідають за ПР типу А (див. Таблицю1). Побічні реакції на лікарські засоби типу В (ідіосинкразичні реакції) зустрічаються рідше, але можуть бути пов'язані з серйозною токсичністю. Кілька препаратів можуть викликати порушення руху та падіння старих людей. Існує лінійний зв'язок між виникненням ПР та кількістю препаратів, ризик розвитку ПР збільшується на 8,6% для кожного додаткового препарату. Важливо зібрати анамнез хворого відносно несприятливих реакцій на ліки та в разі виявлення таких розглянути альтернативні засоби або методи лікування.

Таблиця 2. Загальні несприятливі реакції на ліки у людей похилого віку.

Лікарський засіб	несприятливі реакції на лікарський засіб
Антиконвульсанти	сонливість
Антипаркінсонічні препарати	Галюцинації, постуральна гіпотензія
Антипсихотичні препарати	Сонливість, порушення руху та спонтанні падіння
Антагоністи вітаміну К	кровотечі
Дигоксин	Нудота, брадикардія, спонтанні падіння
Препарати літію	Дріріум, нудота, атаксія, нефротоксичність сонливість, порушення щитовидної залози
Опіоїди	Сонливість, запор, спонтанні падіння
Антидіабетичні похідні	Гіпоглікемія, спонтанні падіння

сульфонілсечовини	
Трициклічні антидепресанти	Сонливість, постуральна гіпотонія, порушення руху та спонтанні падіння
Верапаміл, дилтіазем	Брадикардія, гіпотонія, запор, спонтанні падіння

Низько ефективне лікування

Наступним кроком є аналіз проблем і захворювань пацієнта та визначення того, які препарати було назначено. Важливо виявлення ліки, які були призначені, але відсутні. Недостатній результат лікування є частою причиною невідповідного призначення лікарських засобів, що часто зустрічається у пацієнтів похилого віку, незважаючи на використання багатьох лікарських засобів. З іншого боку, негативний досвід лікаря, наприклад, при кровотечах, пов'язаних з варфарином у пацієнтів, може спричинити необґрунтованість не призначення потрібних ліків (в даному випадку варфарину) іншим пацієнтам.

Kuzuya et al. показали, що поліпрагмазія є нижчою серед найстарших членів (> 85 років) суспільства в зв'язку з неповним використанням ліків через хронічні захворювання. Імовірність невідповідності препарату значно зросла з кількістю ліків. Було виявлено достовірне зростання недостатності лікування від кількості призначених ліків.

Видається, що лікарі загальної практики та спеціалісти не хочуть призначати значну кількість ліків для хворих старших вікових груп в зв'язку з можливістю поліпрагмазії (наприклад, наявність складності схем лікування при коморбідності, страх алергічних реакцій, взаємодія лікарських засобів та погана прихильність пацієнтів). Дослідження показали, що для деяких медичних проблем існує так званий парадокс ризику лікування (treatment-risk paradox), що означає, що пацієнти, які мають найвищий ризик ускладнень, мають найнижчу вірогідність отримання рекомендованої фармакологічної терапії. Застосування принципів клінічної практики (clinical practice guidelines -CPGs) до ведення літніх пацієнтів з кількома супутніми захворюваннями може мати небажані ефекти і можуть бути причини, щоб не лікувати всі захворювання одразу. Більше того, відсутні серйозні докази користі застосування CPG у літніх пацієнтів із коморбідною патологією. Бойд і співавт. показали, що якщо слідувати відповідним принципам CPG, то гіпотетичний літній пацієнт повинен приймати 12 ліків. Однак, з іншого боку, недостатні

лікування та профілактичні засоби можуть бути шкідливими для пацієнта. При оптимізації лікувально-профілактичних засобів увага повинна приділятися як поліпрагмазії так і неповному обсягу лікування. При прийнятті рішень, лікарі повинні враховувати очікувану тривалість життя, цілі догляду та потенційні переваги ліків. Дослідження Leliveld-van de Neuve1 та співавт. показали, що лікарі загальної практики часто мають достатньо важливі причини не призначати ліки згідно сучасним Рекомендаціям.

Необгрунтоване призначення ліків

Призначення препарату в загальному ґрунтується на дійсних рекомендаціях. Однак, навіть якщо є вказівки на препарат відповідно до рекомендацій, можливо, в окремих випадках ці рекомендації можуть бути відхилені. У літньому віці час до отримання вигоди від лікування або профілактики та очікувана тривалість життя - важливі фактори, які слід враховувати. Вік саме по собі не є підставою для того, щоб не призначати лікування медикаментами. Необхідно запобігати непотрібних дублікацій з іншими препаратами, а також шукати способи мінімізації несприятливих побічних ефектів у літніх пацієнтів.

Лікарська взаємодія

Хоча близько 10% загального населення приймають більше ніж один призначений лікарський засіб, частота комбінованої терапії є найбільшою у літніх людей, у жінок та тих, хто знаходиться на шпитальному лікуванні. Пацієнти у віці старше 65 років використовують в середньому чотири лікарських засобу. Важливо враховувати клінічно значущі взаємодії між лікарськими засобами, приймаючи до уваги, що в більшості випадках призначені ліки застосовуються разом (див. Таблицю2).

Таблиця: Найбільш поширені лікарські взаємодії у літніх пацієнтів.

Засіб	Взаємодія	Ефект
Інгібітори АПФ	НПЗЗ, коксиби, калійзберігаючі діуретики	зниження функції нирок, гіперкаліємія
Антидепресанти	Індуктори ферментів ¹	Менш антидепресивний ефект
Антигіпертензивні	Вазодилататори,	Посилений

препарати	антипсихотичні препарати, трициклічні антидепресанти	антигіпертензивний ефект
НПЗЗ	Антигіпертензивні препарати	Зниження антигіпертензивного ефекту
Бета-блокатори	Антидіабетичні препарати	Маскування гіпоглікемії
Флуоксетин, пароксетин	Бета-блокатори (особливо метопролол, пропранолол)	Брадикардія
Кортикостероїди (оральні)	НПЗЗ	Виразкова хвороба шлунку, дванадцятипалої кишки
Індуктори ферментів ¹	Кортикостероїди (оральні)	зниження кортикостероїдного ефекта
Дигоксин	НПЗЗ, діуретики, хінідин, верапаміл, дилтіазем, аміодарон	інтоксикація дигоксином
Фторхінолони	Антациди, які містять алюміній або магній, препарати заліза, кальцію	зниження біодоступності
Леводопа	Препарати заліза	зниження біодоступності
Препарати літію	НПЗЗ, тіазидні діуретики, антипсихотики	Зростання токсичності літію
Фенітоїн	Інгібітори ензимів ²	Зростання токсичності
Анти-діабетичні похідні сульфонилсечовини	Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, хлорамфенікол, антагоністи вітаміну К, фенілбутазон	гіпоглікемія
Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну	Діуретики, НПЗЗ	гіпонатріємія, шлункові кровотечі
Тетрацикліни	Антациди, препарати заліза	зниження біодоступності
антагоністи вітаміну К	НПЗЗ, метронідазол, міконазол та інші	Кровотеча

	препарати азольного типу	
--	--------------------------	--

¹ Найбільш важливі індуктори ферментів: карбамазепін, ріфампіцин, фенobarбітал, фентоїн.

² Найбільш важливі інгібітори ферментів: верапаміл, ділтіазем, аміодарон, флюконазол, миконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, сульфониламини, циметидин, ципрофлоксацин та грейпфрутовий сік.

Пацієнтам слід радити не пити грейпфрутовий сік або звернути увагу на можливі небажані явища, якщо вони використовують будь-який з наступних препаратів:

- Антиаритмічні засоби: хінідин.
- Антагоністи гістаміну: астемізол, терфенадин.
- Бензодіазепіни: Альпразолам, Діазепам, Мідазолам, Триазолам.
- Блокатори кальцієвих каналів: Ділтіазем, Фелодипін, Ніфедипін, Верапаміл, Лерканідипін, Нітрендіпін.
- ВІЛ-препарати: індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір.
- Гормони: естрадіол, гідрокортизон, прогестерон, дексаметазон, тестостерон.
- Імунні модулятори: циклоспорин, такролімус.
- Макролідові антибіотики: кларитроміцин та еритроміцин.
- Статини: аторвастатин, симвастатин.
- Інши засоби: арипіпразол, буспірон, доцетаксел, домперидон, фентаніл, галоперидол, іринотекан, пропранолол, рисперидон, салметерол, тамоксифен, таксол, вінкрисдин, золпідем.

Необхідно регулярно оцінювати правильність призначеної дози лікарського засобу у похилих пацієнтів. У хворих похилого віку сироватковий креатинін може перебувати в контрольних межах, тоді як функція нирок помітно зменшується, тому необхідний регулярний контроль швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) препаратів (за

Cockcroft та Gault та / або MDRD), які переважно виводяться нирками. Це також важливо при вирішенні питання щодо зменшення дози лікарського засобу або призначенні комбінованої терапії, зокрема для покращення прихильності до лікування. Однак існують сумніви щодо обґрунтованості цих методів у слабких людей похилого віку. Прихильність до лікування може бути збільшено кількома способами, але більшість доказів існує для зменшення кратності щоденних доз, перевагу мають лікарські засоби, які приймаються 1-2 рази на добу.

Висновки

Люди похилого віку мають значно більший тягар захворювань в порівнянні з молодими і вони споживають майже половину загальних витрат на лікарські засоби. Через зміни фармакокінетики та фармакодинаміки при старінні та підвищенні ризику побічної дії існує потреба в більш клінічних і спостережних дослідженнях у літніх людей. Недостатнє представлення пацієнтів похилого віку у клінічних випробуваннях все ще існує і може виникати з багатьох причин, однак основними факторами вважаються виключення внаслідок супутніх захворювань, застосування супутніх ліків та слабого здоров'я. Отже, необхідні вивчення авторизації та шляхи вивчення інформації, отриманої в клінічній практиці. Це визнано також Управлінням у справах їжі та лікарських препаратів (FDA) та Європейською медичною агенцією (EMA). European Medicine Agency (EMA) було створено Комітет з лікарських засобів для використання людьми (Committee for Medicinal Products for Human use -CHMP), при якому створено Геріатричну експертну групу для надання наукових консультацій з питань, пов'язаних з людьми похилого віку. У 2011 році розпочата Європейська Геріатрична Медична Стратегія. Адекватна інформація має вирішальне значення для оптимального вживання при індивідуальному призначенні. Багатоплановий підхід буде потрібний для вдосконалення існуючих рекомендацій. Специфічна геронтофармакологічна освіта необхідна для навчання студентів та лікарів, як оптимізувати поліпрагмазію та призначати відповідні ліки похилим хворим.

Список літератури:

1. D. Fick, T. Semla, J. Beizer et al., “American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 60, no. 4, pp. 616–631, 2012.
2. M. W. Bowie and P. W. Slattum, “Pharmacodynamics in Older Adults: a Review,” *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, vol. 5, no. 3, pp. 263–303, 2007.
3. Council of Europe (1996) *European Pharmacopoeia*, 3rd Ed., Strasbourg
4. EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) (2000)
5. R. M. Bauersachs, “Use of anticoagulants in elderly patients,” *Thrombosis Research*, vol. 129, pp. 107–115, 2012.
6. S. N. Hilmer, A. J. McLachlan, and D. G. Le Couteur, “Clinical pharmacology in the geriatric patient,” *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol. 21, no. 3, pp. 217–230, 2007.
7. G. Sergi, M. De Rui, S. Sarti, and E. Manzato, “Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use?” *Drugs and Aging*, vol. 28, no. 7, pp. 509–518, 2011.
8. V. Rollason and N. Vogt, “Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist,” *Drugs and Aging*, vol. 20, no. 11, pp. 817–832, 2003.
9. D. Fick, T. Semla, J. Beizer et al., “American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 60, no. 4, pp. 616–631, 2012.
10. S. Rognstad, M. Brekke, A. Fetveit, O. Spigset, T. B. Wyller, and J. Straand, “The norwegian general practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients,” *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, vol. 27, no. 3, pp. 153–159, 2009.