



Особенности возрастной фармакологии. Трансплацентарное действие лекарственных средств

Лечебный факультет

Возрастная фармакология

1. Перинатальная

2. Педиатрическая - в жизни ребенка выделяют периоды, когда имеются особенности ф.кинетики и ф.динамики:

- ❑ антенатальный (дородовой)
- ❑ интранатальный (период родов)
- ❑ неонатальный (послеродовый) до 4х недель – новорожденный
- ❑ до 1 года – грудной
- ❑ от 1 до 3х лет – преддошкольный
- ❑ после 5ти лет – дошкольный – отличий ф.к. и ф.д. от взрослых почти нет.

3. Гериатрическая

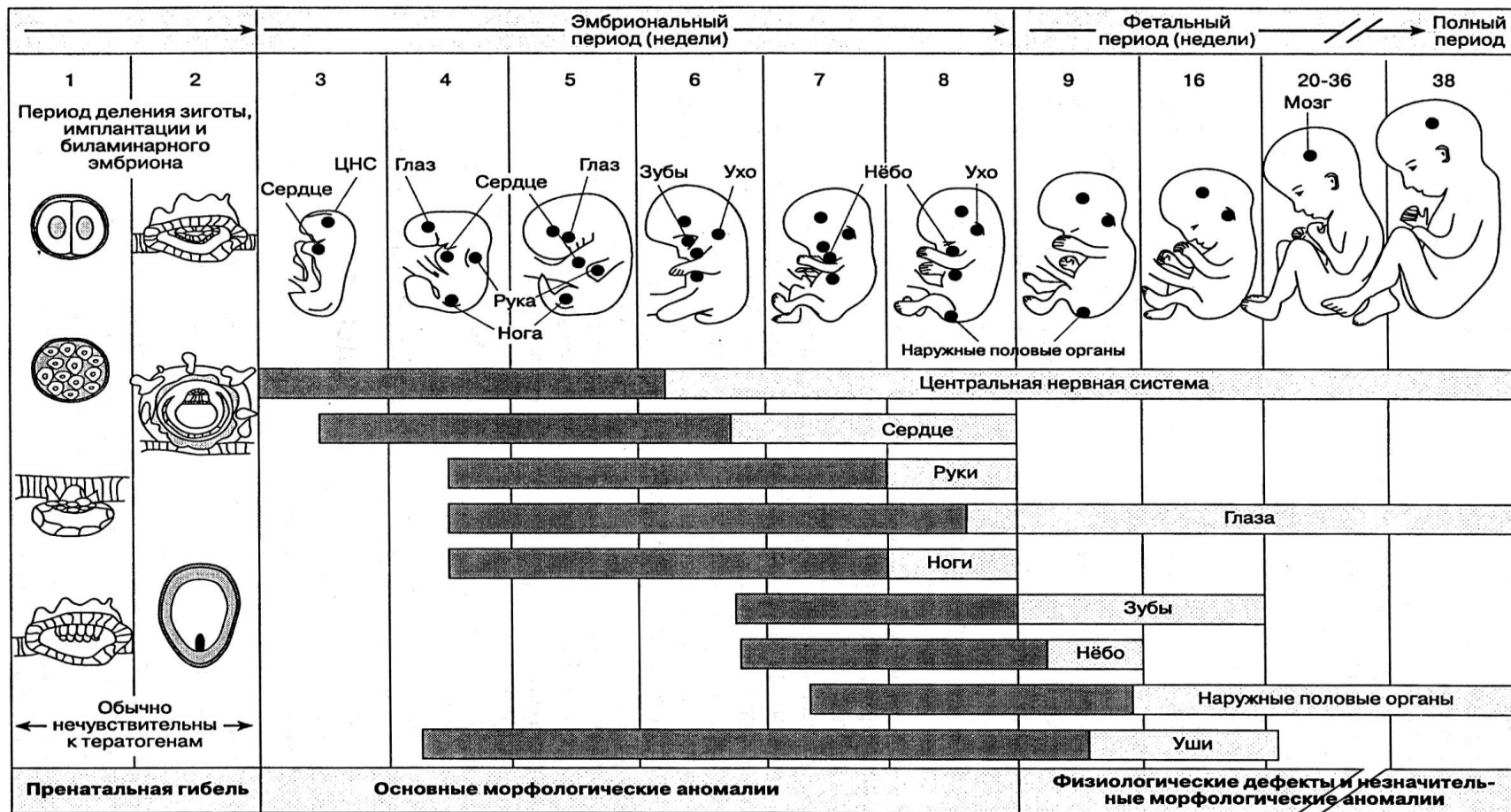
- ❑ Старше 60 – пожилые
- ❑ Старше 70 – старческий возраст

Трансплацентарное действие лекарств

1. Около 60-80% беременных женщин принимают ЛС:

- ❑ **В I триместре беременности - противорвотные**
- ❑ **Во II триместре – антигистаминные и антибиотики**
- ❑ **В III триместре – седативные, диуретики.**
- ❑ **Во время родов – наркотические анальгетики, местные анестетики, средства для наркоза, противосудорожные, средства премедикации.**

Критические периоды беременности



Эмбриогенез – возможна гибель зародыша и прерывание	Органогенез - начинается дифференцировка клеток, увелич. обмен веществ, сниж. регенер. активность, пов. чувст. к ЛС. Образуется плацента, начинается органогенез, кот. завершается к 3-4-му месяцу. 3-8 неделя – II критический период, т.к. возможен тератогенез .	Фетальный период - Фетотоксическое действие . Наиболее опасны 18-22 недели беременности
--	---	---

Трансплацентарное действие

- 1. Ни одно ЛС, даже для местного применения, не следует считать абсолютно безопасным для плода. Плацента пропускает все вещества до 1000 Дальтон. В условиях патологии (стресс, гестозы) проницаемость увеличивается.**
- 2. Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный вред и побочные эффекты**
- 3. Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут отличаться**
- 4. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное действие на плод**
- 5. Изменение фармакокинетики ЛС у беременных определяет необходимость проведения корреляции разовой дозы, кратности и пути введения**
- 6. Длительность действия ЛС у плода больше, чем у беременной, т.к. снижается скорость инактивации и выведения ЛС**

Разделение ЛС по степени тератогенности

1. **Категория А** – препараты с невыявленными тератогенными свойствами в эксперименте и клинике. Риск полностью исключается.
2. Категория В – отсутствует тератогенное действие в эксперименте, клинических данных нет.
3. Категория С – оказывают неблагоприятное действие в эксперименте, но адекватных клинических данных нет.
4. Категория D – оказывают тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск повреждений плода. Назначают их по жизненно важным показаниям. Обязательно информируют беременную.
5. **Категория Х – тератогены.** Противопоказаны беременным. Если их ввели – необходимо прерывание беременности.

Женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции не следует назначать ЛС с тератогенным и эмбриотоксическим влиянием

Категория X - тератогенны

1. **цитостатики:** метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил и тд.
 - нарушают обмен фолиевой кислоты и оказывают эмбриотоксическое действие – деформация лицевой части черепа, нарушение его окостенения.
2. **противогрибковые, противоопухолевые антибиотики:** дактиномицин, рубомицин
3. **иммунодепрессанты:** азатиоприн, имуран, также они оказывают гонадотоксическое действие (до зачатия).
4. **Действие этих средств сохраняется у мужчин до 3х месяцев, у женщин – 6-12 мес.**

Категория D - значительной степени риска

Применяемые в первые 3-10 недель беременности могут вызвать гибель эмбриона или самопроизвольный аборт:

- 1. антибиотики: аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин**
- 2. антипротозойные: гидроксихлорохин, препараты хинина**
- 3. противосудорожные: фенитоин, карбамазепин**
- 4. противопаркинсонические**
- 5. соли лития**
- 6. глюкокортикоиды**
- 7. НПВС**
- 8. пероральные гипогликемические средства**
- 9. нейролептики**
- 10. этиловый спирт**
- 11. антикоагулянты непрямого действия**
- 12. анти тиреоидные средства: мерказолил**

ЛС умеренной степени тератогеного риска

- 1. сульфаниламиды**
- 2. метронидазол**
- 3. транквилизаторы**
- 4. эстрогены**
- 5. трициклические антидепрессанты**

Использование лекарств в период лактации

■ Секреция грудного молока регулируется пролактином, вспомогательную роль выполняют эстрогены и прогестерон.

■ Секреция пролактина изменяется под влиянием ЛС.

ЛС, изменяющие секрецию молока

Увеличивающие	Снижающие
1. Окситоцин и его производные 2. Никотиновая кислота 3. Аскорбиновая кислота 4. Глутаминовая кислота 5. Пиридоксина гидрохлорид 6. Пирроксан 7. Церукал 8. Теофиллин 9. Фуросемид 10. Токоферол 11. Допегит	1. Эстрогены 2. Прогестерон 3. Леводопа 4. Гормональные контрацептивы 5. Бромокриптин 6. Эфедрин гидрохлорид 7. Адреналина гидрохлорид 8. Этанол

Условия проникновения лекарств в молоко

1. зависит от способности ЛС связываться с белками плазмы и белками грудного молока, степени ионизации, кислотности и липоидотропности
2. **легко проникают в молоко *неионизированные молекулы с мол. массой 200 Дальтон***
3. плохо проникают ионизированные и прочно связанные с белками плазмы
4. слабые щелочи в большей степени, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, т.к. pH среды ниже чем в плазме крови.
5. поступающие в организм новорожденного ЛС составляют 1-2% от дозы принятой матерью - большинство ЛС относительно безопасно.
6. для снижения поступления ЛС в организм ребенка необходимо делать большой перерыв между приемом ЛС и кормлением грудью

ЛС, противопоказанные кормящим женщинам

- 1. соли золота**
- 2. соли лития**
- 3. индометацин**
- 4. левомицетин**
- 5. тетрациклины**
- 6. непрямые антикоагулянты**
- 7. соли йода**
- 8. эстрогены в больших дозах**
- 9. противоопухолевые средства**
- 10. атропин**
- 11. эрготамин**
- 12. витамины А, Д в больших дозах**

ЛС, прием которых кормящими женщинами допустим в малых дозах

- 1. Салицилаты;**
- 2. Метронидазол;**
- 3. Бензодиазепины;**
- 4. Галоперидол;**
- 5. Фенотиазины;**
- 6. Барбитураты;**
- 7. Глюкокортикоиды;**
- 8. Витамины, групп А и D**

ЛС, применение которых возможно при лактации

не выделяются в молоко матери или не всасываются в ЖКТ ребенка

- Ибупрофен
- Напроксен
- Парацетамол
- Дигоксин
- Гепарин
- Гидралазин
- Метилдопа
- Гуанетедин
- Ингаляционные бронхолитики
- Отхаркивающие
- Кодеин
- Кромолин Na
- Препараты Fe
- Эстрогены
- L-тироксин
- Инсулин
- Прогестерон
- Антациды
- Бисакодил
- Сенаде
- Вит. гр. В и С
- Цефалоспорины
- Макролиды
- Пенициллин Рифампицин
- Фурадонин
- Нистатин
- Амфотерицин

Побочные эффекты ЛС у ребенка при применении их кормящей матерью

Глюкокортикоиды	Гипогликемия, атрофия надпочечников, нарушение обмена веществ, повышение риска билирубиновой энцефалопатии
Хлорпропамид	Гипогликемия, олигоурия
Левомецетин	Угнетение кроветворения, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	Нарушение развития зубов, костной ткани, дисбактериоз
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с воспалением слизистой оболочки ЖКТ
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинообразования
Триметоприм	Анемии, нарушение функции ЖКТ
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функции ЖКТ, повышение риска возникновения инфекции

Побочные эффекты ЛС у ребенка при применении их кормящей матерью

Атропина сульфат	Угнетение дыхания, сонливость
Фенобарбитал	Сонливость
Диазепам	Угнетение ЦНС, дыхания, снижение массы тела
Теофиллин	Повышение возбудимости, тахикардия
Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, нарушение дыхания, угнетение ЦНС (сонливость вялость)
Алкалоиды спорыньи	Диарея, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Магния сульфат	Диарея, мышечная слабость, вялость, торможение дыхательного центра
Этанол	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия (возможны судороги), снижение свертываемости крови
Препараты сенны, коры крушины	Диарея, боли в животе спастического характера

Особенности педиатрической фармакологии

Нежелательное влияние на плод и роженицу препаратов, применяемых во время родов

Препарат	Действие на плод	Действие на роженицу
Средства применяемые в премедикации		
Дроперидол	В дозах применяемых в акушерстве (0,1-0,15 мг/кг массы тела роженицы) не оказывает влияния на плод. Используется в комбинации с другими анальгетиками и анестетиками.	-
Противосудорожные средства		
Дипразин (пипольфен)	При использовании во время родов не влияет на плод.	Сухость во рту, снижение АД при внутривенном введении, инфильтраты при внутривенном введении.
Диазепам (седуксен)	Однократная доза (10-20 мг) безвредная для плода. При больших дозах и повторном введении - угнетение ЦНС на несколько дней, дыхания, апноэ, риск аспирации, мышечная гипотония, гипотермия, усиление желтухи из-за ингибирования конъюгации билирубина.	-
Фенобарбитал	Геморрагический синдром	-

Нежелательное влияние на плод и роженицу препаратов, применяемых во время родов

Препарат	Действие на плод	Действие на роженицу
Наркотические анальгетики		
Промедол	Угнетение дыхания плода при патологии беременности, недоношенности	В обычно применяемых дозах не оказывает выраженного побочного действия
Дипидолор	Угнетение дыхания, усиливающееся при сочетании с фенотиазинами и бензодиазепинами	-
Фентанил (септонил)	Угнетения дыхания плода и матери.	-
Местные анестетики		
Новокаин	Применяются редко	Аллергические реакции, снижение АД вплоть до коллапса
Ксикаин Тримекаин	Гипоксия плода, ацидоз из-за снижения маточно-плацентарного кровотока, нарушение гемодинамики у плода (отрицательный инотропный эффект, снижение предсердно-желудочковой проводимости, брадикардия), вторичная гипоксия плода	-

Периоды полувыведения различных лекарств у новорожденных и взрослых

Лекарство	Неонатальный	$T_{1/2}$ у новорожденных (часы)	$T_{1/2}$ у взрослых (часы)
Парацетамол		2,2-5	1,9-2,2
Диазепам		25-100	40-50
Дигоксин		60-70	30-60
Фенобарбитал	0-5 дней 5-15 дней 1-30 месяцев	200 100 50	64-140
Дифенин	0-2 дня 3-14 дней 14-50 дней	80 18 6	12-18
Салицилаты		4,5-11	10-15
Теofilлин	Новорожденный Ребенок	13-26 3-4	5-10

Объемы водных камер организма в зависимости от возраста (в % от массы тела)

Возраст	Общий объем жидкости	Внеклеточная жидкость	Внутриклеточная жидкость
Плод 3 мес 9 мес	92 75	65 35-44	25 33
Дети 4-6 мес 9 мес	60	23 26-30	37
Пубертатный период	60	20	40
Взрослые	50-60	20	40

Фармакокинетика лекарственных средств у новорожденных и взрослых

Параметры распределения	Новорожденные по отношению к взрослым	Возможные фармакокинетические результаты	Лекарственные вещества
Всасывание	↓	↓ площади под кривой концентрация-время	Пенициллины Сульфонамиды
Объем распределения	↑	↓ максимума концентрации	Гентамицин Дигоксин
Связывание с белком	↓	↑ свободной фракции	Клиндамицин Теofilлин
Метаболизм	↓	↓ клиренса	Левомецитин Теofilлин
Выведение	↓	↑ площади под кривой концентрация-время ↑ $T_{1/2}$	Гентамицин Фуросемид

Отличия в фармакодинамике

- 1. ФД у новорожденных практически не отл. от взрослых. Выраженность эффектов и поб. реакц. зависят от ФК ЛС.**
- 2. Адекватное применение препаратов позволяет выживать новорожденным с тяжелыми нарушениями, которые в противном случае умерли бы в пределах нескольких дней или недель после рождения.**
- 3. назначение индометацина вызывает быстрое закрытие просвета артериального Баталова протока у младенцев с нормальным сердцем, для чего в противном случае потребовалось бы хирургическое вмешательство**
- 4. ПГЕ1 оставляет проток открытым, что сохраняет жизнь младенцам с тетрадой Фалло**

Лекарственные формы и соблюдение режима приема в педиатрии

1. Лекарственные формы, в которых выпускаются препараты, и способ, которым родители дают препарат детям, определяют действительно вводимую дозу.
2. **Эликсиры** - спиртовые растворы, в которых растворены и равномерно распределены молекулы препарата. Встряхивания перед употреблением не требуется и, если часть средства не испаряется, первая и последняя дозы из бутылки должны содержать равные количества препарата.
3. **Суспензии** - содержат нерастворимые частицы препарата. Необходимо встряхивание. Иначе наруш. дозирование и в конце курса – интоксикация.
4. Соблюдения дозировки - вместо чайной ложки необходимо использ. мерную или шприц, т.к. бытовая чайная – от 2,5 до 8 мл.
5. Четкое соблюдение кратности введения
6. Длительность терапии – строго по схеме, а не до наст. эффекта
7. Детям с учетом возраста объяснять необходимость приема лекарства. Ребенок – союзник в лечении.
8. Оптимальная лек. форма по цвету, вкусу, запаху

Дозирование ЛС для детей

1. Наиболее надежна информация о педиатрических дозах, кот. указана в листке-вкладыше (проходит контроль МЗ).
2. Если пед. доза не указана, то **раньше** использ. расчет с учетом возраста, массы или площади поверхности тела. Эти методы менее надежны.
3. Правило Янга

$$\text{Доза} = \text{Взросл.доза} \times \frac{\text{Масса (кг)}}{70}$$

4. Правило Кларка

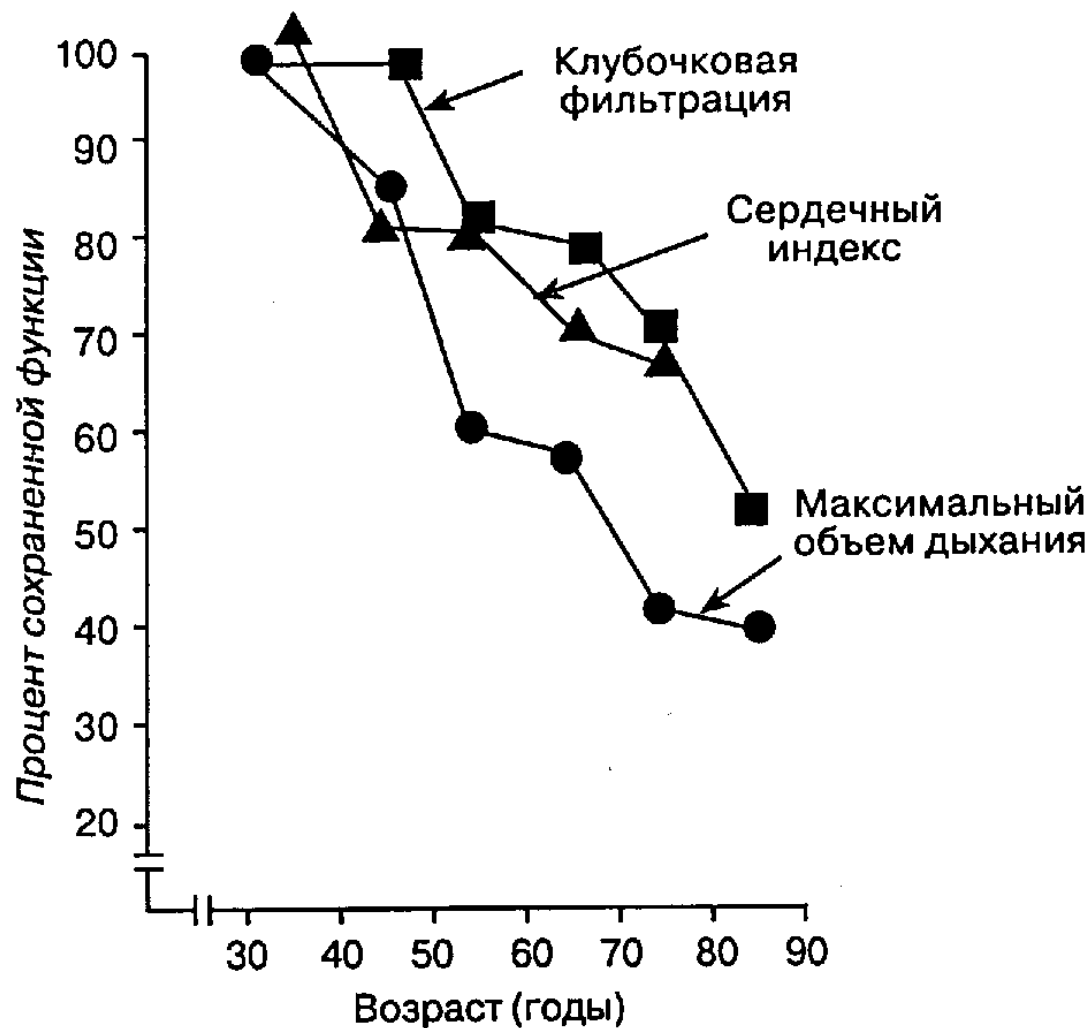
$$\text{Доза} = \text{Взросл.доза} \times \frac{\text{Возраст(годы)}}{\text{Возраст} + 12}$$

Определение дозы препарата по площади поверхности тела

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

Особенности гериатрической фармакологии

Влияние возраста на физиологические функции



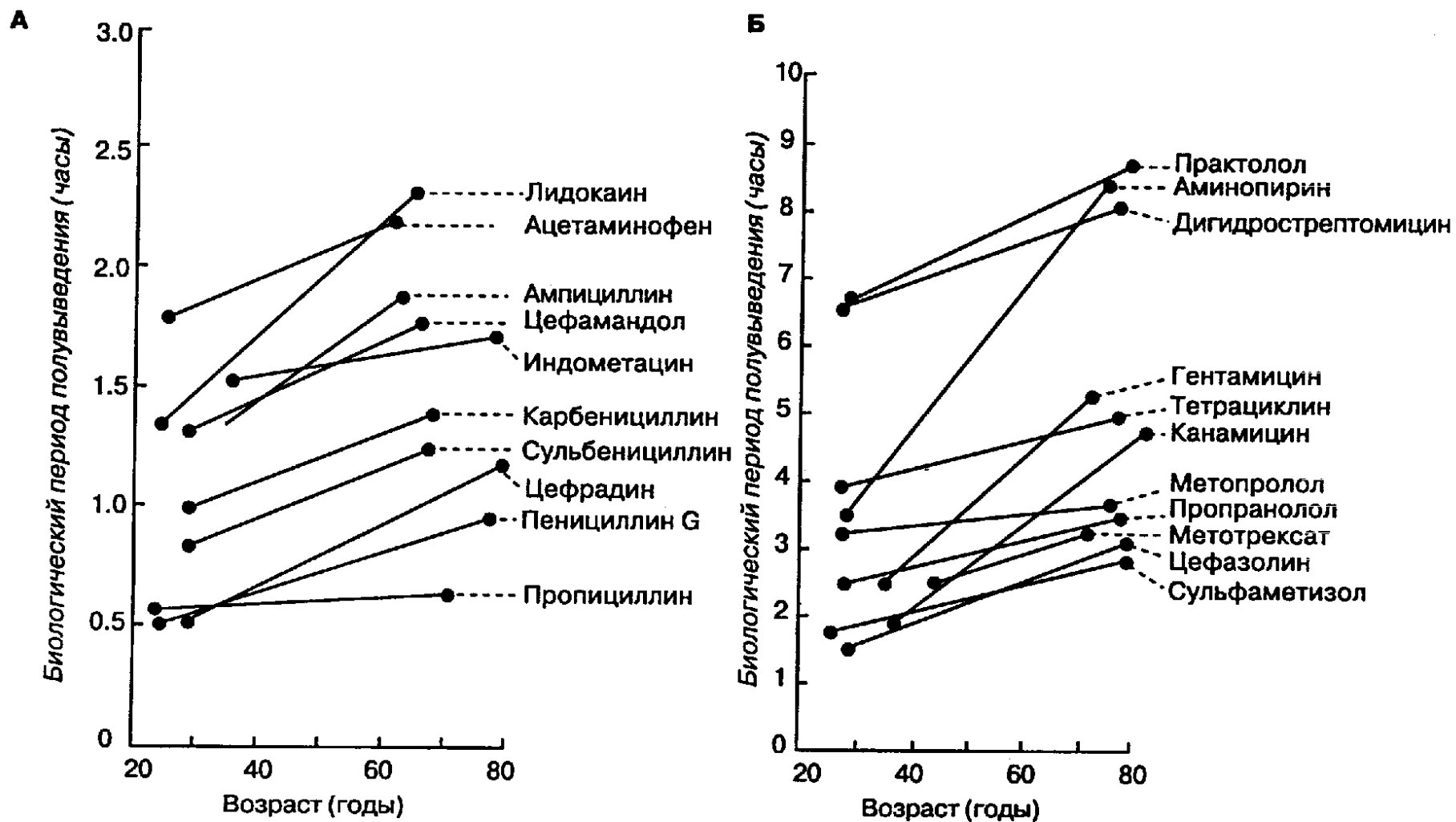
Возрастные изменения, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств

Переменные	Молодой возраст (20-30 лет)	Старческий возраст (60-40 лет)
Вода в организме (% от массы тела)	61	53
Мышечная масса (% от массы тела)	19	12
Жиры в организме (% от массы тела)	26-33(женщины) 18- 20(мужчины)	38-45 36-38
Альбумин плазмы (г/ 100мл)	4,7	3,8
Масса почек (% от показателя в молодом возрасте)	100	80
Масса почек (% от показателя в молодом возрасте)	100	55-60

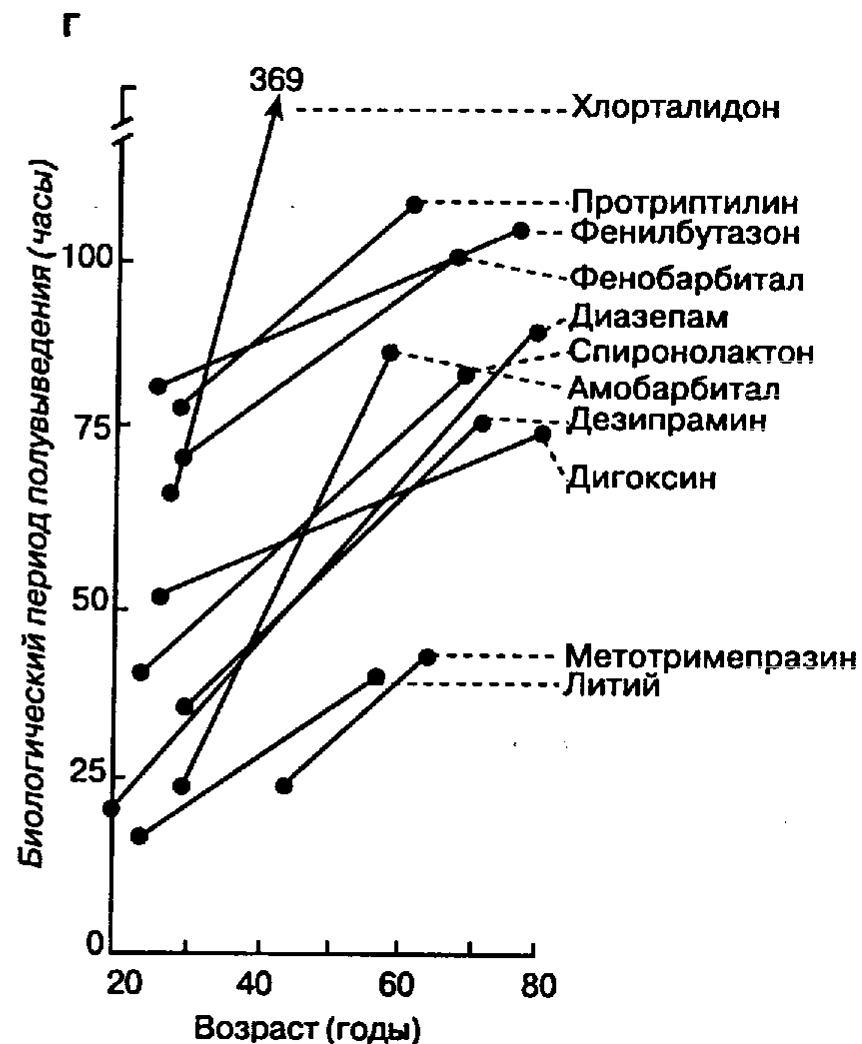
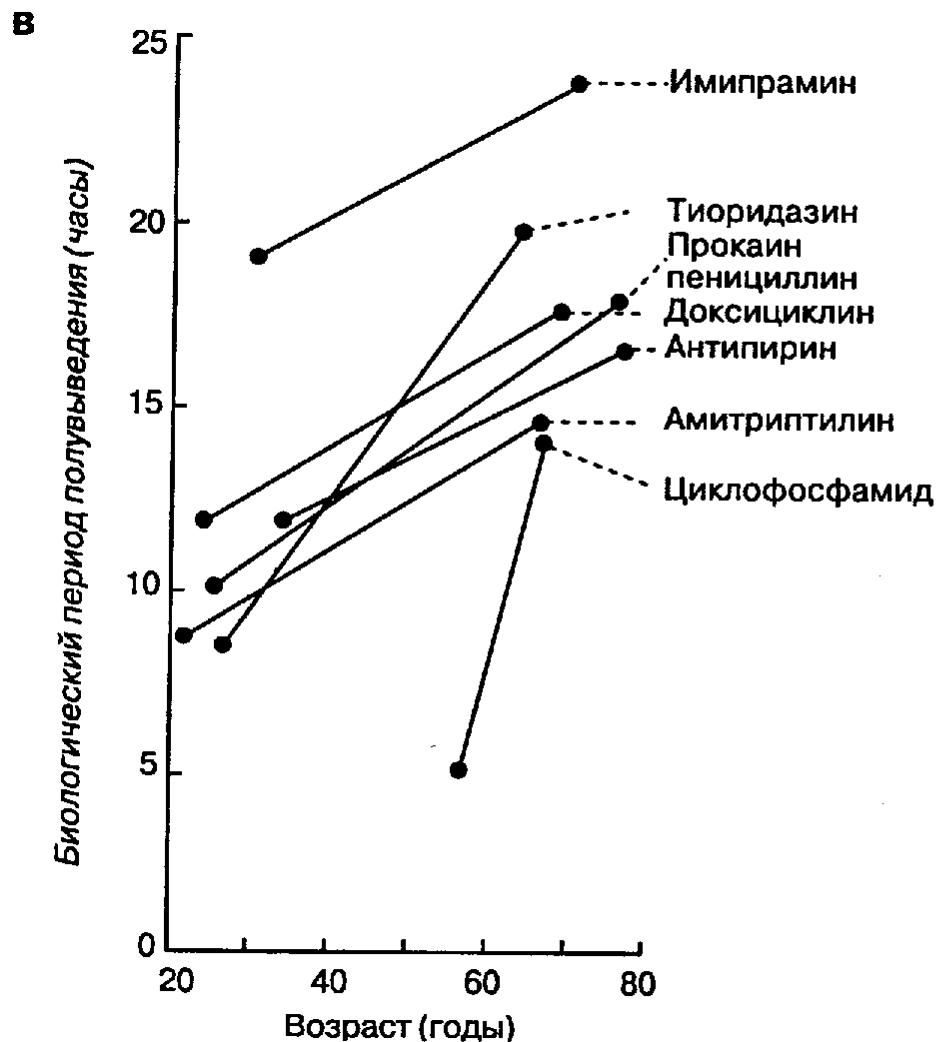
Влияние возраста на уровень креатинина в организме

Возраст (лет)	Клиренс креатинина (мл/мин)	Концентраци я креатинина в плазме (мг/100мл)	Продукция креатинина (мг/24 ч)
17-24	140	0.81	1790
25-34	140	0.81	1862
35-44	133	0.81	1746
45-54	127	0.83	1689
55-64	120	0.84	1580
65-74	110	0.83	1409
75-84	97	0.84	1259

Возрастные изменения $T_{1/2}$



Возрастные изменения $T_{1/2}$



Изменения фармакодинамики у пожилых

- 1. множественные побочные реакции;**
- 2. склонность к кумуляции;**
- 3. лекарственная интоксикация;**
- 4. непереносимость многих ЛС.**

Основные принципы гериатрической фармакотерапии

1. учитывать стоимость ЛС - врач должен быть осведомлен о стоимости выписываемого препарата и наличии более дешевой альтернативной терапии.
2. назначать по специфическим и рациональным показаниям.
3. адекватная доза - **правило малых доз** - медленно повышать (титровать) начальную дозу ($1/3-1/2$), определять индивидуальную толерантность к препарату.
4. при одновременном назначении 2-3 препаратов следует исключать взаимодействие.
5. в связи с хроническим течением заболеваний необходима постоянная коррекция доз с переходом на поддерживающие дозы.
6. проводить профилактику медикаментозных интоксикаций (диета, определение суточного количества мочи).
7. контроль за соблюдением предписаний (упростить режим дозирования, **ведение журнала приема**)
8. высокая бдительность в отношении побочных и токсических реакций.