

Б.А. ЕРАЛИЕВА, Г. МОЛДАҒАЛИЕВ, М. ҚАСЕНОВ, Д. КУБЕГЕНОВА

С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ,
клиникалық фармакология және фармакотерапия кафедрасы

ПЕДИАТРИЯДАҒЫ АНТИБАКТЕРИАЛДЫ ЕМНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Мақалада педиатрияда антибиотиктерді ұтымды қолданудың өзектілігі атап көрсетілген. Бала ағзасындағы физиологиялық үрдістердің антибактериалды препараттардың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасына әсер етуі айтылады. Антибактериалды терапия жүргізер алдында дәрілік заттың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасына аса көңіл бөлу, ұтымды емге әкелетіні сөз болады.

Түйінді сөздер: педиатрия, антибиотиктер, анатомиялық және физиологиялық ерекшеліктер, фармакодинамика, фармакокинетика

Өзектілігі: Педиатрияда, әсіресе, неонатологияда антибиотикотерапияның қарқынды дамуы 70 жылдардан басталады. Осы уақытқа дейін балаларды ересек адамның кішкентай моделі ретінде қарастырып келді. Кейінірек ғылымның дамуы, өсіп жатқан ағзаның бұл мәселеге басқаша көзқараспен қарауға мүмкіндік берді.

Балаларда, әсіресе ерте жастағы балаларда инфекциялық аурулардың этиологиялық құрылымының ерекшеліктерін анықтап берген клиникалық микробиологияның қарқынды дамуының да маңызы зор болды. Кең спектрлі жаңа антибиотиктерді қолдану, әдеттегі емдеу әдісі мен антибактериалды терапияны түпкілікті қайта қарауды талап етті. Педиатриялық фармакология деген ұғым қалыптасты.

Мақсаты: Баланың гестациялық және хронологиялық жасы дәрілік препараттардың сіңірілуіне, таралуына, метаболизміне, экскрециясына әсер етеді.

Ағзалар мен жүйелердің маңызды функцияларының қалыптасуы көбіне 3 жасқа дейін қарқынды жүреді, бала неғұрлым жас болса, соғұрлым бұл өзгерістер айқын көрінеді. Мысалы 1 жаста 2-3 жасқа, ал 1 айда 11 айға қарағанда анық көрінеді. Мерзіміне жетпей туған балалардың ағзаларының қызметі жетіліп туылған балаларға қарағанда өзгеше болады.

Үнемі өсіп және дамып жатқан бала ағзасындағы физиологиялық үрдістер антибактериалды препараттардың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасына былайша әсер етеді:

1. Сіңірілу мөлшері ішке қабылдағанда асқазан-ішек жолының жағдайына, ал парентеральды енгізгенде гемодинамика және метаболизм көрсеткіштеріне;
2. Экстрацеллюлярлық сұйықтықтың көлеміне;
3. Қан плазмасындағы ақуыздың концентрациясына;
4. Сыртқа шығару жүйелерінің жетілуіне (бүйрек, бауыр);
5. Ферменттік жүйелердің белсенділігіне.

Баланың, әсіресе нәрестелердің асқазан ішек жолы асқазан сөлінің қышқылдығы төмен болғандықтан, рН жоғары болуымен ерекшеленеді. Бұл макролид секілді препараттардың әсерін тұрақтандырады, пенициллиндердің сіңірілуінің жоғарылауына, хлорамфениколдың сіңірілуі төмендеуіне әсер етеді.

Ішектің ұзындығы мен дене салмағының ара-қатынасы, ересектерге қарағанда балаларда асқазан-ішек жолында антибиотиктердің сіңірілуіне үлкен әсер көрсетеді. Өйткені, ішектің ұзындығы мен дене салмағының ара-қатынасы ересектерге қарағанда, балаларда үлкен болып келеді. Сондықтан, алғашқы айдағы балалар мен нәрестелерде дәрілік заттардың сіңірілу мүмкіндігі жоғары. Бұл феноменнің күшеюін асқазан-ішек жолының мынадай ерекшеліктерімен - сіңірілуге арналған уақытша экспозицияның ұлғаюымен, перистальтиканың тұрақсыздығымен, он екі елі ішектегі β-глюкуронидаза ферментінің жоғары активтілігімен түсіндіруге болады. β -глюкуронидаза билиарлы тракт арқылы шығарылатын антибактериалды препараттардың деконъюгациясын жүргізеді, бұл үрдіс сол дәрілік заттардың қанға қайта сіңуін шақырады. Бұл жағдайды емшек жасындағы балаларға қарағанда жаңа туылған нәрестелерде жоғары концентрациялы пенициллинді ішке қабылдағанда көруге болады.

Балалардағы антибактериалды препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігінің тағы да бір ерекшелігі – ішек биоценозының қалыптасуы болып табылады. Өмірінің алғашқы 2-3 тәулігінде асқазан-ішек жолының контаминациясы төмен деңгейде болады. 3-5 тәулігінде микробтық контаминация дәрежесі геометриялық прогрессия түрінде өседі, әсіресе аэробты грамм теріс микробтар саны көп. 3-7 тәулікте бифидо- және лактобактериялардың көбеюі жүреді, шартты патогенді грамм теріс , грамм оң микрофлораға тежегіш әсер көрсетеді. Бұл физиологиялық дисбактериоз кезеңі болып табылады. Ішекте қалыпты микрофлораның біртіндеп өсуі және транзиторлы шартты-патогенді микроорганизмдерді ығыстыру есебінен қалыпты биоценоздың қалыптасуына кем дегенде 3 ай уақыт қажет. Кей балаларда қалыпты биоценоз дамуы бір жасқа дейінгі уақытты алады.

Емшек жасындағы балаларға антибактериалды ем тағайындау қалыпты биоценоз дамуын бұзады, кейінірек лактазды және ферментативтік жеткіліксіздік дамуы мүмкін. Нәтижесінде постантибиотикалық диарея жүреді, оның негізінде аэробты не анаэробты шартты-патогенді флора, саңырауқұлақ, саңырауқұлақты - вирусты ассоциациялы микрофлорамен шақырылған энтероколит жатыр, ауыр жағдайларда псевдомембранозды энтероколит дамиды.

Ішектік биоценозға жартылай синтетикалық пенициллиндер, әсіресе ампициллин, шығару жолы екі түрлі (бүйректік және бауыр арқылы) цефалоспориндерді (цефтриаксон, цефоперазон) қолдану күшті әсер етеді. Аминогликозидтерді ішке қабылдау ішекте әртүрлі микрофлораның көбеюіне әкелетін ішектің толық стерилизациясын шақырады. Осы антибиотиктерді қабылдау Candida тобына жататын саңырауқұлақтардың көбеюіне, ал ересек балаларда Aspergillus тобының саңырауқұлақтары дамуына әкеледі. Антибиотиктертер ішінде биоценозға минимальды әсер көрсететін макролидтер болып табылады, олар аэробты және анаэробты микрофлораға әсер етпейді және аздаған антифунгалды, антипаразитарлы белсенділігі бар.

Антибактериалды терапия жүргізер алдында дәрілік заттың тек фармакодинамикасына және фармакокинетикасына ғана көңіл аудармай, төмендегі жағдайларды ескеру қажет:

- баланың жасын және сол жасына сәйкес асқазан-ішек жолының және биоценоздың онкогенетикалық ерекшеліктерін;
- тамақтану ерекшеліктерін;
- асқазан-ішек жолының функционалдық жағдайын;

Емшекпен тамақтанып жүрген балада лакто-, бифидобактериялардың өсуі мен көбеюін қалыпты ұстап тұратын, шартты патогенді микроорганизмдердің көбеюін бәсеңдететін секреторлы Ig A және биологиялық активті заттар жеткілікті болады. Егер баланы сүт қышқылы бар қоспалармен тамақтандырса макролидтердің, пеницилиндердің ішекте сіңірілуі төмендейді. Ал адаптирленген сүт қоспаларымен тамақтандырса, керісінше химусты қышқылдандыратын жағдай туып, хлорамфеникол сіңірілуі төмендейді, бірақ пеницилиндердің сіңірілуі жоғарылайды.

Жоғары да айтылғандай, бала ағзасындағы дәрілік заттардың биотрансформациясына асқазан-ішек жолының ерекшеліктері ғана емес, өсіп келе жатқан ағзаның метаболизм ерекшеліктері де әсер етеді.

Нәресте ағзасындағы белсенді ферменттер жүйесі де дәрілік заттардың биотрансформациясына айтарлықтай әсер көрсетеді. Бұл жағдайда аса маңызды рольды кейбір антибиотиктердің конъюгациясына қатысатын бауырдағы глюкуроунил трансферазаның белсенділігі және тубулярлы экскрецияның деңгейі атқарады. Нәрестелерде өмірінің 7 тәулігіне дейін глюкуроунил трансферазаның белсенділігі төмен болатыны белгілі, ал тубулярлы экскрецияның қалыптасу деңгейі бірнеше айларға созылуы мүмкін. Осы ерекшеліктер әсіресе шала туған балаларда айқын көрінеді және ұзақ уақытқа дейін сақталады. Мысалы, хлорамфениколды қабылдағанда бауырдағы глюкуроунил трансферазаның белсенділігі жеткіліксіз және тубулярлы экскрецияның деңгейі төмен болуына байланысты хлорамфениколдың улы әсері дамып, нәрестеде артериялық қысымның төмендеуімен, коллапстың, шоктың дамуымен көрінетін – «сұр нәресте синдромы» дамиды.

Гипоксия, ацидоз, интоксикация секілді ауыр инфекциялар кезінде дамыған нәрестелердің метаболикалық бұзылыстары дәрілік препараттардың кумуляциясына әкеледі. Олар плазма альбумині рецепторларының, бауыр глюкуроунил трансферазаның, бүйрек каналдарының транспорт ферменттерінің конкуренті болып табылады. Осының нәтижесінде нәресте ағзасында антибиотиктер концентрациясы жоғарылайды, яғни уыттылығы артады. Кейбір антибиотиктердің – новобиоциннің, цефалоспориндердің I ұрпағының, сульфаниламидтердің бұл ферменттерді ингибирайтын қасиетіне байланысты, сарғаю дамып және бауыр ферменттерінің деңгейі жоғарылауы мүмкін.

Кейбір цефалоспориндер (цефтриаксон) емдік мөлшерде билирубинді альбуминнен ығыстырмаса да, альбуминнің бос рецепторларын байланыстырып, тіннен билирубиннің шығарылуын және байланысуын тежейді. Бұл сарғаюды шақырады, ал жаңа туған нәрестелерде ядролық энцефалопатияның дамуына себеп болады. Шала туған және морфофункционалды жетілмеген нәрестелерде, әсіресе өмірінің алғашқы аптасында жоғарыда көрсетілген өзгерістер айқын көрініп, патологиялық жағдай шақырады. Осыған әкелетін альбуминнің төмен деңгейі, бауырдағы глюкуроунил трансферазаның белсенділігі төмендігі, гематознцефалды тосқауылдың билирубинге жоғары өтімділігі және эритроциттердің жоғары лизисі болып табылады. (тікелей емес билирубиннің деңгейі жоғарылауы)

Мұндай әсерді жоғары концентрацияда цефоперазон көрсетуі мүмкін.

Мұндай көріністерді жоюға альбуминнің орын толтырушы инфузиясы, фенобарбитал тағайындау, тікелей емес билирубиннің суда еритін метаболиттерін шығару мақсатында фототерапия түріндегі қосымша терапия тағайындау көмектеседі.

Антибиотиктердің плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі және байланысу қабілеттері, әсіресе альбуминмен, оның қабыну ошағына, ағза тіндеріне тасымалдауына айқын әсер көрсетеді. Қан плазмасындағы альбуминнің төмен деңгейі ерте жастағы балаларда, әсіресе нәрестелер мен шала туған балаларда бұл препараттардың тиімділігін бірден төмендетеді. Мұндай препараттарға цефтриаксон және нафциллин жатады.

Антибактериалды белсенділігі қан плазмасындағы ақуыз деңгейіне байланыссыз болып келетін антибиотиктерге мыналар жатады: цефалоспориндер - цефазолин, цефамандол, цефотаксим, цефуоксим, цефтазидим; аминогликозидтер - гентамицин, амикацин, тобрамицин; карбапенемдер, уреидопеницилиндер, хлорамфеникол, гликопептидтер.

Антибиотиктер мен дәрілік заттардың биотрансформациялық ерекшелігін анықтайтын маңызды факторлардың бірі – экстрацеллюлярлы сұйықтық көлемі. Ол ересектерге қарағанда балаларда көп. Бала неғұрлым жасырақ немесе жетілмеген болса, соғұрлым оның тіндерінде экстрацеллюлярлық сұйықтық көбірек. Жаңа туған нәрестелерде клетка сыртындағы сұйықтық 45% , яғни дене массасының жартысын құрайды. Алғашқы 3 айында клетка сыртындағы сұйықтық 1,5 есе төмендейді, сөйтіп біртіндеп оның көлемі азая береді.

Дәрілік заттардың көп бөлігі клетка сыртындағы сұйықтыққа таралады. Сондықтан таралу көлемінің үлкен болуы дәрілік заттың фармакодинамикасына әсер етеді. Атап айтқанда, қандағы концентрация шыңына жету уақыты баяулайды, сөйтіп емдік әсері кеш байқалады. Мысалы, аминогликозидтердің концентрациялану шыңы мерзімінде туылған нәрестелерге қарағанда шала туылғандарда кеш жетеді, ал ересек балараға қарағанда мерзімі жетіп туылғандарда кеш жетеді. Бұл антибиотиктердің шығарылуы да баяулайды. Сондықтан шала туылған және мерзімінде туылған нәрестелерде аминогликозидтерді өмірінің алғашқы аптасында қайталап 2 рет енгізудің қажеті жоқ. Оған қоса 2 рет енгізу дәрілік заттардың токсикалық әсерін дамытады, әсіресе кереңдіктің дамуына әкеледі.

Бала ағзасында антибиотиктердің таралуы экскреторлы жүйенің жетілуімен, әсіресе бүйректің жетілуіне байланысты.

Соңғы жылдары педиатрияда кеңінен қолданып жүрген β--лактамы антибиотиктердің біразы шумақтық фильтрациялану арқылы шығарылады. Шумақтық фильтрацияның көлемі нәрестелерде ересектерге қарағанда 1/20-1/30, бұл олигонефронияға байланысты. Бір жасқа қарай шумақтық фильтрация көлемі 70-80% құрап, 2-3

жасқа таман ересектердікіне жетеді. Бүйрек тубулярлық қызметінің қалыптасуы баяу жүреді, тек 5-7 жаста ересектердегідей деңгейге жетеді.

Бүйрек қызметінің бұл ерекшелігі көптеген антибиотиктердің жартылай шығарылу уақытын ұзартады. Бұл 6 айға дейінгі балаларда айқын көрінеді. Гемодинамикалық бұзылыстары бар ауруларда препараттар экскрециясы ұзаруы мүмкін.

Осыған орай баланың бүйрек қызметін үнемі бақылау қажет, ең болмаса тәуліктік диурез көлемін өлшеп, препарат мөлшерін коррекциялау керек.

Айта кетуіміз керек, құрсақшілік патологиялар бүйрек қызметіне әсер етуі мүмкін. Зерттелген мәліметтер балада құрсақшілік гипоксия болған жағдайда, бүйрек қызметінің жетіспеушілігі, оның жетілмеуі, олиgoneфрония, тубулярлық қызметтің кеш дамидынын көрсетті. Құрсақшілік инфекция көбіне туа пайда болған интерстициальды нефритке әкеледі, бұл цефалоспориндер мен аминогликозид сияқты антибиотиктердің нефротоксикалық әсерін арттыруға ықпал етеді.

Балалардағы антибиотикотерапия ерекшеліктерін айтқанда жүкті және емізетін әйелдерге антибиотик тағайындау нәтижесінде өмірінің алғашқы күні мен айында еріксіз антибиотиктердің реципиенті болатын балалар туралы да айта кету керек. Сөзсіз дәрігер дәріні тағайындар алдында ол антибиотиктердің гематогенцефалды, плацентарлық тосқауылдардан және ана сүтіне өтуін білу қажет, соны ескере отырып антибиотиктерді тағайындау қажет.

Қорытынды: Сондықтан, педиатриядағы антибиотикотерапияда тек балаларға тән фармакодинамика мен фармакокинетика ерекшеліктерін білу ғана емес, дәрілік затты таңдау принциптерін де білу маңызды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 В.К. Таточенко, Л. К. Катосова Этиология и лечение пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. - С. 44-46.
- 2 А.А. Баранов, М.Р. Богомильский, И.К. Волков и др. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. - 2014. – 379 с.
- 3 Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. - М.: Боррес, 2012. - С. 381– 384.

Б.А. ЕРАЛИЕВА, Г. МОЛДАҒАЛИЕВ, М. ҚАСЕНОВ, Д. КУБЕГЕНОВА

*КазНМУ им С.Д. Асфендиярова,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии*

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ

Резюме: в статье отмечается актуальность рационального применения антибиотиков в педиатрии. Также приводится влияние физиологических процессов детского организма на фармакодинамику и фармакокинетику антибактериальных препаратов и внимательное изучение фармакодинамики и фармакокинетики антибактериальных препаратов – залог рациональной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: педиатрия, антибиотики, дети, анатомо- физиологические особенности, фармакодинамика, фармакокинетика.

B.A. ERALIEVA, G. MOLDAGALIEV, M. KASENOV, D. KUBEGENOVA

*KazNMU named SD Asfendiyarov,
Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy*

FEATURES OF ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRICS

Resume: The article noted the relevance of rational use of antibiotics in pediatrics. Also, given the influence of physiological processes the child's body in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimicrobial drugs, and a careful study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs antibakterialnyh - pledge rationaly antibakterialnoy therapy.

Keywords: pediatrics, antibiotics, children, anatomical physiological features, pharmacodynamics, pharmacokinetics.