

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2004

А.Ф. Чекалин, В.Ф. Россохин, В.И. Борисов

ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У ДЕТЕЙ

Кафедра госпитальной педиатрии (зав. доц. Нестеров С.А.), кафедра медицинской физики и информатики (зав. проф. Монич В.А.), кафедра общей и клинической фармакологии (зав. проф. Кузин В.Б.) Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Нижний Новгород, РФ

Клиническая фармакология изучает влияние лекарственных средств (ЛС) на организм здорового и больного человека, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности использования ЛС у конкретного пациента. Одним из пионеров клинической фармакологии является Гарри Голд, который занимался вопросами клинической фармакологии в 20-е — 30-е годы XX века [1]. Официальной датой возникновения клинической фармакологии следует считать 1971 год, когда ВОЗ признала это научное направление в фармакологии и в медицине в целом.

В клинической фармакологии есть понятие «терапевтический коридор» ЛС. «Терапевтический коридор» — это диапазон концентрации ЛС, при котором наблюдается клинический эффект без побочных осложнений. Для взрослых пациентов эти диапазоны концентраций у многих ЛС известны. У детей, в отличие от взрослых, практически не разработаны терапевтические диапазоны ЛС. Кроме того, эффективные концентрации ЛС у детей и взрослых могут существенно различаться. Предполагают, что это может быть обусловлено различной концентрацией ЛС возле рецептора, а также разной чувствительностью рецепторов у ребенка и взрослого к ЛС. Кроме этого, пути метаболизма одного и того же ЛС у взрослых и детей бывают разные. Это ведет к появлению разных метаболитов и иных терапевтических эффектов. В итоге возникают затруднения интерпретации концентраций ЛС у взрослых и детей.

В 1968 г. Гарри Ширке подчеркнул скудность научных знаний об индивидуальной лекарственной терапии в педиатрии и назвал это явление «терапевтической сиротой» [2]. В России возрастная фармакокинетика ЛС у детей недостаточно изучена и, к сожалению, мало изучается. Поэтому одна из важнейших задач в педиатрии — связать возрастную физиологию ребенка с фармакокине-

тикой, фармакодинамикой и фармакогенетикой ЛС с учетом патологических состояний.

Причин информационных пробелов в педиатрической клинической фармакологии много, среди них этические, юридические, технические, физиологические и др. Педиатр лишен важного субъективного аргумента о влиянии лечения на организм пациента, так как маленькие дети не могут словами выразить свое ощущение при лечении. У детей намного сложнее по сравнению со взрослыми оценить взаимодействие между концентрацией ЛС в сыворотке крови и терапевтическими влияниями. Исследователям в этих ситуациях приходится выявлять малозаметные симптомы у маленьких пациентов — изменение в поведении, отношение ребенка к пище, поведение во сне, успеваемость в школе.

Известна особая осторожность в выборе ЛС, его дозы врачами-педиатрами. Педиатры рассчитывают дозу ЛС по отношению к дозе взрослого от $1/2$ до $1/12$, из расчета на 1 кг массы тела и из расчета на 1 м^2 поверхности тела. Такой подход базируется на большом клиническом опыте и в определенной степени оправдан. Тем не менее часто педиатры наблюдают токсические проявления ЛС и не наблюдают желаемого лечебного эффекта при правильно выбранной дозе. Клиническая фармакология, основами которой являются фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика, может оптимизировать фармакотерапию в педиатрии и повысить качество лечения.

Фармакокинетика изучает поступление, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма, а фармакодинамика — механизмы и эффекты действия ЛС на организм пациента. Фармакокинетика и фармакодинамика позволяют рассматривать взаимодействие между ЛС и организмом на уровне концентрации ЛС во внутренней среде организма. Фармакогенетика изучает генетические

основы реакции организма на ЛС. Реализация проекта «Геном человека» подтвердила актуальность фармакогенетики при проведении терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов [3, 4].

Ученые доказали, что фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика в процессе роста ребенка имеют свои закономерности и меняются в зависимости от периодов детства. Периоды детства, выделенные академиком А.Ф. Туром, удобны в практической работе. Однако онтогенез каждого ребенка заставляет нас сомневаться в оценке физиологической и клинической пригодности указанных периодов. Условность этих периодов особенно видна в педиатрической клинической фармакологии. Для одного и того же ребенка 1-й недели жизни, месячного возраста, 4 месяцев, годовалого, от 1 года до 3 лет, в пубертатный период характерна своя фармакокинетика.

На фармакокинетику и фармакокинетические показатели ЛС влияет скорость поступления ЛС в организм, которая напрямую зависит от способа их введения.

Орально назначаемые ЛС проходят ряд физиологических преград, прежде чем они попадут в системный кровоток и начнут оказывать свое действие. Большинство ЛС адсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) путем пассивной диффузии, некоторые — активным транспортом. На всасывание в ЖКТ ребенка влияют многие факторы. Во-первых, рН желудочного сока и 12-перстной кишки. При рождении ребенка желудочная рН ближе к нейтральной. В первые 10 дней отмечается самая высокая концентрация соляной кислоты, а после 10-го дня жизни концентрация ее постепенно уменьшается и в пересчете на 1 кг массы достигает нижней границы показателей взрослого к 3 месяцам жизни [5]. рН ЖКТ влияет на ионизацию и растворимость ЛС. При снижении рН лучше всасываются слабые кислоты, а при ее повышении лучше всасываются слабые основания. Во-вторых, длительность пребывания пищи в желудке и кишечнике ребенка. Степень опорожнения желудка — веский показатель, влияющей на всасывание ЛС в тонком кишечнике. Активность опорожнения желудка зависят от возраста и типа вскармливания. Скорость опорожнения желудка у новорожденных значительно ниже по сравнению с взрослыми. Время нахождения пищи в кишечнике у маленьких детей короче, что позволяет предполагать неполное всасывание ЛС из кишечника. В-третьих, содержание жирных кислот. Снижение синтеза жирных кислот и их замедленный кишечный транспорт уменьшают всасывание жирорастворимых ЛС. В-четвертых, заболевания, которые имеются у пациента. Всасывание ЛС уменьшается при пилоростенозе, гипотиреозе, сердечной недостаточности, синдроме мальабсорбции и других заболеваниях. В-пятых, физико-химические свойства ЛС. Влияние кишечной флоры на всасывание и метаболизм ЛС у детей, к сожалению, на сегодня не изучены.

При внутримышечном введении ЛС на скорость и степень всасывания влияют мышечная масса ребенка, скорость кровотока в месте введения, липофильность ЛС и его водорастворимость. Быстрой скоростью всасывания и биодоступностью обладают ЛС, которые вводят в небольшом инъекционном объеме, имеют низкую молекулярную массу, небольшую степень связывания с тканевыми белками и когда молекула ЛС не ионизирована.

Возрастная фармакокинетика чрезкожного введения ЛС у детей остается слабо изученной. Чрезкожное всасывание прямо пропорционально гидрофильности кожи и обратно пропорционально толщине зернистого слоя. У новорожденных зернистый слой развит слабо по сравнению со взрослыми. Площадь кожных покровов у детей по отношению к массе тела у новорожденных больше, чем у взрослых. Указанные факторы способствуют лучшему всасыванию ЛС через кожу у детей.

Клиническая фармакология доказала эффективность и биодоступность многих ЛС в виде ректальных форм в педиатрии. Ректальная полость может служить альтернативным путем введения ЛС при рвоте, тошноте, при крайне тяжелых состояниях ребенка, при отсутствии их оральных форм. Ректальное введение ЛС детям имеет ряд достоинств: 1) вследствие анатомических особенностей вводимые ректально ЛС не подвергаются пресистемному метаболизму в печени; 2) позволяет освободить ребенка от болезненных ощущений при назначении препаратов внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутривожно; 3) отсутствует влияние на ЛС пищи и пищеварительных ферментов; 4) нет раздражающего действия на слизистые оболочки рта, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки; 5) устраняется вероятность попадания таблетированных форм в дыхательные пути; 6) ректальные препараты не нуждаются в корригировании неприятного запаха, вкуса; 7) безболезненность и простота применения, поступление активной субстанции непосредственно в большой круг кровообращения позволяют добиться хорошей терапевтической активности. Фармакокинетические исследования диазепам и теofilлина у детей при ректальном их применении показали, что их использование предпочтительнее, чем оральное назначение. В настоящее время наблюдается значительный рост номенклатуры суппозитория для детей.

Эндотрахеальное введение ЛС при некоторых патологических состояниях хорошо себя оправдывает. На проникновение ЛС через гематобронхиальный барьер влияет много факторов — физико-химическая структура ЛС, механизм эндотрахеального введения ЛС, факторы самого пациента (функция легких, патология легких, мукоцилиарный клиренс, функция альвеолярных макрофагов и др.). Эндотрахеальное введение ЛС, особенно антибиотиков, рекомендуется при лечении тяжелых легочных инфекций, когда внутривенное и внутримышечное введение

антибиотиков недостаточно эффективно. Фармакокинетические исследования антибиотиков и их кинетических параметров в легкие и из них выявили большую вариабельность [6]. Результаты этих исследований показали, что при обструкции легких только 7,6% назначенной дозы через небулайзер достигает поверхности легких. Имеются данные, что эндотрахеальное назначение аминогликозидов значительно эффективнее, чем внутривенное или внутримышечное введение.

Фармакокинетика и фармакодинамика при интравентрикулярном, эпидуральном и интратекальном введении ЛС в педиатрии продолжает изучаться. Малые объемы распределения, снижение клиренса спинно-мозговой жидкости при указанных способах введения ЛС существенно влияют на их фармакокинетику. Интратекальное введение метотрексата, ванкомицина должно быть очень осторожным. Эти препараты способны к кумуляции, а сама терапия может закончиться токсическими эффектами.

На распределение ЛС в организме ребенка влияют возраст-зависимые факторы. Наиболее значимыми из них являются следующие. Во-первых, объем внеклеточной жидкости. У детей имеет место относительное преобладание внеклеточной жидкости, которое постоянно меняется в процессе роста ребенка. Эту особенность необходимо учитывать, так как она влияет на концентрацию ЛС в сыворотке крови. У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет 40% (у недоношенных 55%). К году он уменьшается до 25% от массы тела, а в возрасте 12—14 лет составляет 17% [7]. Во-вторых, количество жировой и мышечной ткани. У детей количество жировой ткани и масса скелетных мышц составляет 15% и 25% соответственно от массы тела ребенка. Известно, что состав жировой ткани меняется с возрастом. Так, у новорожденных в жировой ткани содержится 57% воды и 35% липидов, а у взрослых — 26,3% и 71,7% соответственно. В-третьих, содержание белка в сыворотке крови, его связывающая ЛС способность, а также концентрация различных эндогенных продуктов, способных вытеснять ЛС из его связей с белком. Факторами, влияющими на связывание ЛС с белком, являются концентрация общего белка, альбумин плазмы, фетальный альбумин, глобулин плазмы, рН крови, α_1 -кислый протеид, свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин. Связывающая способность белков у новорожденных и детей раннего возраста снижена по сравнению со взрослыми, что способствует более высокой концентрации свободных ЛС в сыворотке крови.

Биотрансформация ЛС у детей происходит, как и у взрослых, в основном в печени, а также в почках, кишечнике, надпочечниках, коже. В результате биотрансформации образуются полярные молекулы, которые выводятся из организма с желчью или мочой. Известно, что микросомальная монооксигеназная система у детей функционирует слабо (особенно

у новорожденных), поэтому метаболизм ЛС у них замедлен. Снижение окислительных реакций у детей приводит к повышению периода полувыведения ЛС, а также к увеличению выведения их с мочой в неизменном виде. Особенностью биотрансформации ЛС у детей является появление метаболитов, которые вызывают токсические эффекты. Ферментные системы детоксикации цитохрома P450, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы созревают медленно, что способствует появлению ЛС в сыворотке крови в повышенных концентрациях. Следует отметить, что процессы сульфатирования и метилирования у новорожденных хорошо функционируют. При проведении терапии всегда следует помнить о препаратах-индукторах (резерпин, дибазол, люминал, нефидипин, зиксарин и др.) и ингибиторах (циметидин, кетоконазол, парацетамол, спиронолактон и др.) изоферментов цитохрома P450 [4]. Назначение индукторов или ингибиторов цитохрома P450 существенно влияет на концентрацию других ЛС в сыворотке крови. Педиатрам необходимо знать, что дети раннего возраста, особенно недоношенные и новорожденные, являются «медленными» ацетиляторами.

Выполнение международной программы «Геном человека» выявило генетический полиморфизм популяций людей. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда идет замена нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК имеется однократный повтор нуклеотидов. Все это затрагивает ДНК, и рассматривается учеными как мутация гена. Мутация гена может проявляться отсутствием синтеза фермента, который отвечает за метаболизм конкретного ксенобиотика, или потерей его ферментативной активности. Мутация генов может повлиять на образования рецепторов и на другие клеточные и ядерные мишени.

В Российской Федерации в настоящее время имеются единичные работы, которые касаются клинической фармакологии в педиатрии [8—11]. Однако наблюдения за концентрацией ЛС с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических показателей являются лучшим методом для достижения эффективности лечения ребенка. Настало время перестраиваться и мыслить по-новому. Клиническая педиатрия нуждается в создании информационной системы в педиатрической фармакологии. В этом плане очень важными являются исследования транспорта ЛС через кишечник, распределения ЛС между кровью и тканями, метаболизма ЛС и влияния метаболитов на организм, биохимического взаимодействия ЛС на уровне рецептора, взаимодействия ЛС между собой на уровне организма. Вопрос хронофармакологии в педиатрии остается открытым.

Внедрение в педиатрические клиники новых технологий в определении малых концентраций ЛС в моче, сыворотке крови, слюне, тканях (радиоиммунный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, хемилюминесцентный анализ,

высоковольтный электрофорез), а также математических моделей, описывающих поведение ЛС в организме ребенка, позволит отечественным пе-

диатрам и детским клиническим фармакологам создать единый банк данных о возрастной фармакокинетики ЛС у детей.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2004

А.С. Колбин¹⁾, Н.П. Шабалов¹⁾, В.А. Любименко²⁾,
О.И. Карпов³⁾, Н.Н. Климко⁴⁾

АНАЛИЗ ПРЯМЫХ ЗАТРАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹⁾ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ²⁾ Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербург, ³⁾ Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, ⁴⁾ Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Оппортунистические грибковые инфекции часто диагностируются у недоношенных новорожденных. Их особенностью являются тяжелое течение и высокая летальность. Так, по данным ряда авторов, инвазивные грибковые инфекции в 25—60% являются непосредственной причиной смерти у недоношенных новорожденных [1—3]. Кроме того, инвазивные микозы значительно увеличивают экономические затраты на лечение основного заболевания. Проведенный нами анализ имеющейся зарубежной литературы по клинико-экономическому применению системных противогрибковых препаратов при инвазивных микозах показал, что разработок в этой области недостаточно, а российских нами вообще не обнаружено. По общему мнению, результаты зарубежных экономических расчетов, в отличие от клинических исследований, не могут переноситься из страны в страну из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на услуги и лекарственных средства, оплаты труда медперсонала.

Цель настоящего исследования — анализ прямых затрат лечения инвазивных микозов у недоношенных новорожденных.

Ретроспективно были проанализированы истории болезни 195 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации менее 32 недель (в том числе 60 протоколов вскрытия), получавших лечение в неонатальном центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в 1999—2002 гг.

В исследование нами не были включены новорожденные более 32 недель гестации; новорожденные с массой тела более 1500 г; пациенты с длительностью пребывания в отделении интенсивной

терапии менее 5 дней; новорожденные с пороками развития и обширным хирургическим пособием. В исследование также не включали детей, у которых антимикотики назначали с профилактической и эмпирической целями. Характеристика анализируемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика анализируемых пациентов

Параметры	Пациенты (n=195)
Масса тела при рождении, г	553—1500 (1270)*
Возраст при поступлении	первые часы жизни — 1-е сутки
Гестационный возраст, нед	24—32 (29)*
Число мальчиков, %	55
Оценка по шкале Апгар, баллы:	
min	4±3
max	6±2

* в скобках — медиана.

Как видно из табл. 1, масса тела новорожденных при рождении в среднем составляла 1270 г, гестационный возраст — 29 нед. Пациенты поступали в отделение в течение 1-х суток жизни. Основным клиническим диагнозом, с которым анализируемые пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии, было тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС — у 32% новорожденных. Основными сопутствующими состояниями были глубокая незрелость

1. Laurence D.R., Bennet P.N., Brown M.J. *Clinical pharmacology*. — Edinburg, 1997.
2. Shirke H. // *Journal of Pediatrics*. — 1968. — Vol. 72. — P. 119 —120.
3. Майорова О.А. // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 4. — С. 2 —10.
4. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. — М., 2003.
5. Aqunod M., Yomaguhi N., Lopez R. et al. // *American Journal of digestive diseases*. — 1969. — Vol. 14. — P. 400 — 414.
6. Ilowite J.S., Gorvey J.D., Smaldone G.C. // *American Review of Respiratory diseases*. — 1987. — Vol. 136. — P. 1445 —1449.
7. Вельтищев Ю.Е. *Водно-солевой обмен ребенка*. — М., 1967.
8. Гусель В.А., Маркова И. В. *Справочник педиатра по клинической фармакологии*. — Л., 1989.
9. Страчунский Л.С., Жаркова Л.П., Судиловский С.Д. // *Педиатрия*. 1993. — № 2. — С. 67—70.
10. Чекалин А.Ф., Россохин В.Ф., Нестеров С. Л. и др. // 5-й Конгресс педиатров России «Здоровый ребенок». — М., 1999. — С. 525.
11. Жердев А.В., Колыванов Г.Б., Румянцев А.Г. и др. // *Гематология и трансфузиология*. — 1999. — № 6. — С. 10 — 12.