

## Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике

А.В. Кузьмина<sup>1</sup>, В.А. Поливанов<sup>1</sup>, И.Л. Асецкая<sup>1, 2</sup>, С.К. Зырянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В связи с широким использованием антибиотиков в клинической практике необходимо с особой серьезностью относиться к оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией. Только постоянный надзор за применением находящихся в обращении лекарственных препаратов позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. В статье представлены некоторые результаты мониторинга безопасности противомикробных препаратов в пострегистрационном периоде, приводятся данные российских и зарубежных исследований частоты и тяжести нежелательных лекарственных реакций, возникающих при

использовании антибиотиков у разных групп пациентов, в том числе у детей и людей старшего возраста. Предлагаются практические рекомендации, направленные на снижение потенциальных рисков развития побочных эффектов противомикробной терапии. Обсуждаются актуальные проблемы нерационального применения антибактериальных препаратов и микробной антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, нежелательные лекарственные реакции, фармаконадзор, антибиотикорезистентность.

### Safety Issues With the Use of Antimicrobials in Current Clinical Practice

A.V. Kuzmina<sup>1</sup>, V.A. Polivanov<sup>1</sup>, I.L. Asetskaia<sup>1, 2</sup>, S.K. Zyryanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Information and Methodological Center for Expertise, Registration and Analysis of Medicinal Products, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Due to increased use of antibiotics in current clinical practice it is very important to evaluate all risks of antimicrobial therapy. Pharmacovigilance plays a vital role in ensuring that doctors, together with the patient, have enough information about safety profile of a drug for treatment. This paper presents some of the results from postmarketing studies of antimicrobial drugs. It shows Russian and international data of frequency and severity

of adverse drug reactions to antibiotics in different patient groups, including children and older persons. Practical recommendations for safer use of antimicrobial therapy are proposed in this paper. The authors also discuss topical problems of inappropriate use of antibiotics and antibiotic resistance.

**Key words:** antimicrobials, adverse drug reaction, pharmacovigilance, antibiotic resistance.

Контактный адрес:

Анна Вячеславовна Кузьмина

Эл. почта: alimova.an@yandex.ru

## Объемы потребления антибактериальных препаратов

Антибактериальные препараты являются одной из наиболее часто используемых в практическом здравоохранении групп *лекарственных средств* (ЛС).

В США ежегодно антибиотики назначают 16% пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью [1]. Около половины всех больных в стационарах получают антибактериальную терапию. На закупку этой группы лекарств уходит порядка 20–50% денежных средств больниц [2].

В Украине за 2011 год было продано более 100 млн упаковок антибактериальных препаратов для системного применения. В среднем это получается больше, чем по 2 упаковки за год на каждого жителя страны [3].

По данным Центра маркетинговых исследований «Фармэксперт», согласно результатам мониторинга аптечных, больничных закупок и отпуска ЛС по дополнительному лекарственному обеспечению, в 2009 году группа J01 «Системные антибактериальные препараты» (по классификации АТ, разработанной Европейской ассоциацией исследований фармацевтического рынка — ЕphMRA) являлась второй по объему продаж на фармрынке России после группы «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы». При этом было установлено, что наибольшая доля продаж приходится на коммерческий розничный сектор: 67,2% всего рынка антимикробных средств в стоимостном выражении. В тройку наиболее востребованных групп антибиотиков по валовым объемам продаж вошли цефалоспорины, макролиды и пенициллины, на которых приходится более половины рынка антибактериальных средств. Самым продаваемым антибиотиком в первом полугодии 2009 года оказался препарат группы макролидов с торговым наименованием Сумамед: его продажи составили 7,67% общего объема реализации системных антибиотиков в стоимостном выражении [4].

При мониторинге больничных закупок ЛС в России было выявлено, что первое место в рейтинге наиболее закупаемых стационарами препаратов уже в течение нескольких лет традиционно занимает натрия хлорид, относящийся к группе стандартных растворов. Однако пять позиций из десяти принадлежат антибактериальным средствам [4].

В 2013 году картина существенно не изменилась. Согласно информации, предоставленной DSM Group [5], в натуральном объеме самыми покупаемыми больницами *лекарственными препаратами* (ЛП) остаются отечественные растворы

натрия хлорида и глюкозы, а также антибиотик цефазолин. На эти 3 брэнда в 2013 году приходилось порядка 31% всего объема закупок больниц в натуральном выражении. Однако в стоимостном объеме госпитальных закупок третий год подряд бесспорным лидером является группа J «Противомикробные препараты для системного использования»: на их долю приходится 33,7%. В натуральном объеме это составило 290,9 млн упаковок. Лидирующую позицию среди антибиотиков по стоимостному объему реализации в 2013 году занял цефтриаксон.

В структуре аптечных продаж России группа J «Противомикробные препараты для системного использования» в 2013 году также имела высокую позицию и занимала 5-е место. Наибольшая доля стоимостного объема продаж в группе J приходилась на подгруппу J01 «Системные антибактериальные средства» (56% от объема продаж по группе J). Явного лидера в подгруппе нет, но совокупно на три препарата — Сумамед, Амоксиклав и Флемоксин приходилось порядка четверти стоимостного объема продаж за 2013 год [5].

## Исследование безопасности антибактериальных препаратов в пострегистрационном периоде

Широкое применение антибиотиков в практическом здравоохранении, особенно современных высокоэффективных их представителей, позволило спасти миллионы жизней. В то же время сегодня антибактериальные препараты рассматриваются как группа, являющаяся частой причиной развития *нежелательных реакций* (НР). Учитывая клиническую значимость антибиотиков, следует серьезно относиться к изучению рисков, связанных с антибактериальной терапией, что позволит разработать рекомендации по их безопасному и рациональному использованию.

Типичным заблуждением многих медицинских работников и населения является мнение, что если препарат разрешен для применения, то он всесторонне изучен и его безопасность полностью отражена в инструкции. В настоящее время установлено, что дорегистрационные доклинические и клинические исследования позволяют выявить и изучить только около 50% НР нового ЛП, поэтому для определения истинного профиля безопасности всех ЛС, в том числе и антибиотиков, необходим постоянный фармаконадзор за применением препарата в клинической практике.

По определению ВОЗ, «фармаконадзор (Pharmacovigilance, vigilance — бдительность, англ.) — это научные исследования и виды деятельности,

связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НР или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом» [6]. Только многолетний опыт широкого клинического применения препарата, наряду с использованием всех методов фармаконадзора, включая метод *спонтанных сообщений* (СС), и адекватно организованных пострегистрационных и фармакоэпидемиологических исследований с анализом достаточного объема данных, могут служить гарантией хорошей изученности профиля безопасности антибактериальных препаратов [7].

В Болгарии при анализе базы данных нежелательных реакций ЛС было выявлено, что из 2409 сообщений, полученных за период с 1991 по 1996 г., 18% были связаны с применением антибактериальных препаратов [8]. Следует отметить, что метод СС не позволяет оценить истинную частоту развития НР при применении отдельного ЛП или группы ЛС. Высокий процент НР на антибиотики, который обычно устанавливают при анализе баз СС, может быть связан (в том числе) с их частым применением. Известно, что в большинстве случаев в дорегистрационные *клинические исследования* (КИ) не включаются дети и пожилые, поэтому особый интерес представляют данные по изучению безопасности ЛС у этих категорий в условиях реальной практики.

Smyth и соавт. проанализировали обзор публикаций о НР у детей. В работу было включено 102 обсервационных исследования, проведенных более чем в 30 странах мира. Наибольшее число НР, потребовавших госпитализации ребенка, было обусловлено приемом антибактериальных и противосудорожных препаратов. С ЛП этих же групп было связано большинство НР, зарегистрированных во время нахождения ребенка в стационаре. При амбулаторном лечении самыми распространенными препаратами, вызывающими НР у детей, являлись нестероидные противовоспалительные средства и антибиотики [9].

У лиц старше 65 лет среди препаратов, приводящих к НР, антибиотики также занимают одно из лидирующих мест, уступая только сердечно-сосудистым средствам [10].

Анализ спонтанных сообщений, полученных из Крыма за 2011–2012 гг., показал, что антибактериальные препараты являются основной причиной всех НР на ЛП как у детей, так и у взрослых [11].

Ряд авторов отмечают, что побочным эффектам антибактериальной терапии зачастую уделяется мало внимания, так как считается, что профиль безопасности большинства антибиотиков хорошо изучен, а НР, возникающие при использовании этих

препаратов, редки и относятся обычно к несерьезным [1, 12]. Данные, полученные в пострегистрационный период, показывают, что антибиотики достаточно часто являются причиной развития серьезных НР, которые требуют госпитализации (см. выше) и даже могут привести к летальному исходу.

Lenore и соавт. проанализировали летальные случаи, зарегистрированные в итальянской базе данных спонтанных сообщений за период с января 2001 г. по декабрь 2006 г. Всего в работу было включено 450 сообщений о НР со смертельным исходом. Авторами было выявлено, что наибольшее число летальных случаев (21,9%) связано с использованием антибиотиков, чаще всего цефтриаксона [13].

При анализе 6614 случаев обращения граждан за неотложной помощью в связи с возникновением НР ЛП в США было выявлено, что 19,3% подобных обращений обусловлены применением антибактериальных средств. При этом в основном за медицинской помощью пациенты обращались из-за развития аллергических реакций (около 80% случаев). В половине случаев НР возникали при использовании антибиотиков из групп пенициллина (36,9%) и цефалоспоринов (12,2%). Среди наиболее часто используемых антибактериальных препаратов самая высокая частота НР, потребовавших медицинской помощи, наблюдалась при применении сульфаниламидов (18,9 обращений на 10 000 назначений) и клиндамицина (18,5 обращений на 10 000 назначений). Применение сульфаниламидов связано с гораздо более высоким риском развития тяжелых аллергических реакций: 4,3% для сульфаниламидов по сравнению с 1,9% (в среднем) для антибиотиков других групп. Аллергические реакции легкой степени тяжести более часто наблюдались при использовании препаратов пенициллинового ряда, сульфаниламидов и клиндамицина: 7,8% по сравнению с 2,8% для других групп.

Применение сульфаниламидов и фторхинолонов связано с повышенным риском развития неврологических и психических нарушений: у 1,4% по сравнению с 0,5% (в среднем) для антибиотиков других групп.

Частота побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта и число НР, потребовавших госпитализации, по группам препаратов статистически значимо не различались.

В среднем, частота обращений за медицинской помощью из-за развития НР антибиотиков составляет 10,5 случаев на 10 000 назначений [1]. Результаты данного исследования, проведенного в США, показывают, что основную часть побочных эффектов АБ составляют аллергические реакции (таблица). Это положение подтверждают и данные

изучения кожных аллергических реакций в других странах.

Проведенное во Франции полугодичное проспективное исследование выявило, что в стационарах частота кожных аллергических реакций на ЛС достигает 3,6 случаев на 1000 госпитализаций. При этом 55% всех этих реакций обусловлено применением противомикробных препаратов [14].

Недавно закончившееся в Индии исследование клинической значимости и тяжести кожных реакций, возникающих при использовании ЛС, показало похожие результаты. При анализе спонтанных сообщений за период с октября 2011 г. по сентябрь 2012 г. было выявлено, что кожные реакции в 48,9% случаев связаны с приемом антибиотиков [15].

Ретроспективное исследование, охватившее 8-месячный период, проведенное в Дании Центром аллергологии, показало, что кожные аллергические реакции связаны чаще всего с применением бета-лактамов антибиотиков: ими было обусловлено 22,8% всех зарегистрированных в данном исследовании случаев [16].

Аллергические реакции являются дозозависимыми (тип В по классификации ВОЗ), т. е. даже невысокие дозы могут вызвать тяжелые НР (анафилактический шок, синдромы Лайелла, Стивенса–Джонсона и др.) и, в отличие от НР, обусловленных фармакологическими эффектами ЛП (тип А, дозозависимые), их невозможно предвидеть при первоначальном назначении ЛП, а следовательно избежать (предотвратить) [17]. Чтобы снизить вероятность развития аллергической реакции необходимо, прежде всего, тщательно собирать лекарственный анамнез, обращая особое внимание на то, какие антибактериальные препараты пациент получал ранее, не наблюдалось ли во время терапии каких-либо НР. При назначении лечения больным с реакциями гиперчувствительности в анамнезе следует помнить о возможности возникновения перекрестной аллергии на антибиотики того же класса. Так как длительное применение антибиотиков в высоких дозах чаще вызывает сенсибилизацию организма, нежели короткий профилактический прием (например, в хирургии), следует избегать необоснованно длительных курсов лечения антибактериальными препаратами. Вероятность возникновения аллергии значительно возрастает при одновременном использовании нескольких высокоректогенных ЛП. Так, для разведения антибиотиков часто используется прокаин (новокаин), который сам может являться причиной развития аллергической реакции. Применение подобных сочетаний ЛС существенно увеличивает количество и тяжесть реакций гиперчувствительности у

пациента. Однако, как уже говорилось выше, с уверенностью предугадать появление аллергической реакции невозможно. В связи с этим важнейшим элементом профилактики подобных НР является дифференцированное и контролируемое назначение антибиотиков и, прежде всего, отказ от их необоснованно частого применения в отсутствие четких к тому показаний.

Однако НР антибиотиков не ограничиваются только аллергическими проявлениями. Остановимся на некоторых НР антибактериальных препаратов, о которых были получены новые сведения при их широком использовании в клинической практике в пострегистрационном периоде.

Приведем некоторые данные по изучению гепатотоксических эффектов антибактериальных средств. При детальном разборе случаев лекарственных поражений печени, зарегистрированных в Испании за 10 лет (всего 461 случай), было обнаружено, что наиболее часто возникновение лекарственного гепатита и печеночной недостаточности связано с приемом ЛП из группы системных антибиотиков (21% случаев). Следует отметить, что 59 случаев (13%) были обусловлены использованием амоксициллина/клавуланата [18].

Анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях со всего мира в базе данных Фармаконадзора ВОЗ (VigiBase) показал, что эритромицин, цефтриаксон и миноциклин входят в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с гепатотоксическими реакциями у детей и подростков в возрасте до 18 лет [19].

Считается, что наиболее часто реакции гепатотоксичности возникают при назначении таких противомикробных препаратов как амоксициллин/клавуланат и ко-тримоксазол. Частота подобных побочных эффектов у антибиотиков из групп макролидов, фторхинолонов и тетрациклинов значительно ниже [20].

Традиционно макролиды относят к одной из самых безопасных групп антибактериальных препаратов [21]. Частота развития гепатотоксических эффектов (прежде всего холестатического гепатита) на фоне приема эритромицина не превышает 3,6 случая на 100 000 назначений [22]. Вероятность госпитализации, связанной с лекарственным поражением печени, составляет 2,28 на 1 млн пациентов, получавших десятидневный курс терапии. Однако в последнее время все больше авторов высказывают сомнения, что такие низкие цифры отражают реальное положение вещей [23, 24]. Низкая выявляемость реакций гепатотоксичности отчасти может быть обусловлена трудностями диагностики, так как действие некоторых антибиотиков, в том числе

эритромицина, может быть отсрочено, а латентный период составлять до 6 недель [25]. Вероятно, тщательное ведение пострегистрационных регистров может перевернуть существующие представления о безопасности ряда препаратов этой группы [23, 24].

Особо пристальное внимание уделяется мониторингу безопасности азитромицина как одного из наиболее широко применяемых в мире макролидов. В базе данных системы регистрации нежелательных явлений AERS FDA за период с 2008 по 2009 гг. зарегистрировано 526 НР на азитромицин, в том числе 464 серьезных и 43 случая летальных исходов, при которых прослеживается в той или иной степени связь с этим лекарственным препаратом. В течение 4 лет постмаркетингового наблюдения (с 2005 по 2009 гг.) на фоне применения азитромицина было выявлено 3 случая острой печеночной недостаточности, один из которых потребовал трансплантации печени, а один завершился летальным исходом [23].

Другая группа широко используемых антибактериальных препаратов — фторхинолоны. Учитывая большой объем потребления этих ЛП, считается, что частота обусловленных ими гепатотоксических реакций, особенно тяжелых, очень низкая. Умеренное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови рассматривается как групповой эффект фторхинолонов. Данные клинических исследований и фармаконадзора позволяют предположить, что повышение уровня печеночных ферментов наблюдается примерно у 1–5% пациентов [26, 27].

Поражения печени, возникающие при использовании антибиотиков, обычно протекают в легкой форме, самостоятельно проходят после отмены ЛП и зачастую выявляются только лабораторными тестами, никак не проявляясь клинически [20]. Тем не менее, в редких случаях могут развиваться тяжелые гепатотоксические реакции вплоть до острой печеночной недостаточности, которая сопровождается высокой летальностью пациентов. Частота серьезных поражений печени при приеме антибактериальных препаратов составляет менее 5 случаев на 100 000 человек. Такие редкие явления, как уже обсуждалось выше, практически невозможно выявить на этапе дорегистрационных клинических исследований, и впервые они обнаруживаются у пациентов уже после регистрации препарата через несколько месяцев или даже лет его использования. В ряде случаев выявление таких редких жизнеугрожающих НР приводит к отзыву ЛП с рынка. Так, антибиотик из группы фторхинолонов trovafloxacin был отозван с европейского рынка через 1,5 года после его регистрации в связи с выявлением тяжелых реакций гепатотоксичности [7, 12].

Таким образом, несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости лекарственных поражений печени при использовании антибиотиков, в некоторых случаях подобные НР могут быть достаточно серьезными и врачам необходимо учитывать данные риски при подборе лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с уже имеющимися отклонениями в работе печени, таким людям надо подбирать препараты с наименьшим гепатотоксическим потенциалом и обязательно проводить коррекцию дозы антибиотика с учетом имеющейся у больного тяжести нарушений печеночной функции. Также следует соблюдать повышенную осторожность при назначении препаратов с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с другими факторами риска (пожилой возраст, женский пол, общее тяжелое состояние больного). Перед началом приема ЛП, обладающих потенциальным токсическим действием на печень (согласно инструкции по медицинскому применению), а также в процессе лечения при появлении симптомов поражения печени у данных категорий больных рекомендуется проводить исследование функциональных печеночных тестов [28, 29]. В связи с тем, что в печени происходит метаболизм многих ЛС, с целью снижения риска развития гепатотоксических НР врачам следует избегать полипрагмазии, в том числе использования ЛП на основе трав, а также нужно учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Рекомендуется информировать пациента о наличии у назначаемого антибиотика потенциального гепатотоксического эффекта и предупредить больного о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении первых симптомов нарушения работы печени.

Приблизительно у 5% больных, получающих антибактериальные препараты, развивается антибиотик-ассоциированная диарея [30]. При пероральном и парентеральном путях введения антибиотиков частота этой НР приблизительно одинакова [31].

Диарея, которая возникает после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития. Один из них — это непосредственно фармакологические побочные эффекты антибактериальных ЛП. Так, например диспепсические расстройства при назначении макролидов, связаны со стимуляцией перистальтики кишечника из-за активации мотилиновых рецепторов, в связи с чем использование этих препаратов может вызвать учащение стула вплоть до развития гипермоторной диареи. Подобные НР возникают у значительно большего числа пациентов при применении эритромицина. «Новые» макролиды, такие как азитромицин

и кларитромицин, характеризуются существенно лучшей переносимостью, что связано с менее выраженным прокинетическим эффектом [24].

Также на фоне приема противомикробных препаратов возможно развитие диареи в результате нарушения обмена желчных кислот и углеводов. Подавление антибиотиками резидентных анаэробов приводит к неспецифическому изменению микрофлоры как толстого, так и тонкого кишечника. Это, в свою очередь, оказывает влияние на метаболизм и всасывание сложных сахаров, которые в норме должны расщепляться анаэробами. В результате в просвете кишечника накапливаются катионы, связанные с анионами органических кислот и углеводов, что приводит к осмотической диарее. Помимо этого, подавление анаэробной флоры толстой кишки вызывает нарушение дегидроксилирования желчных кислот (холевой и дезоксихолевой), что дополнительно усиливает диарейный синдром за счет развития секреторной диареи [32].

Третий механизм развития диареи — избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты [33]. Без защитного барьера, который формируется нормальной микрофлорой кишечника, пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам [32]. В частности, хорошо известной и распространенной причиной антибиотик-ассоциированной диареи является инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, которая обуславливает от 10 до 20% всех подобных случаев [32, 34]. Это — грамположительная анаэробная бактерия, которая в норме может обитать в кишечнике человека в виде условно-патогенной, но уровень ее носительства низкий и не превышает 2–3% [35, 36]. На сегодняшний день общепринятыми ведущими факторами риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи являются предшествующая антибактериальная терапия, госпитализация и пожилой возраст больного [36, 37]. Риск существенно возрастает, если пациент получает повторные, длительные и/или комбинированные курсы антибактериальных препаратов. Однако в литературе имеются описания случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи даже после однократного введения противомикробного препарата или коротких профилактических курсов антибиотиков [31]. Считается, что *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея наиболее часто развивается при использовании антибиотиков пенициллинового ряда, цефалоспоринов и клиндамицина [34, 37]. Макролиды, тетрациклины, рифампицин, триметоприм/сульфаметоксазол, метронидазол и другие антибактериальные препараты гораздо реже

рассматриваются как факторы риска [36]. Данное осложнение лекарственной терапии опасно тем, что в 3–8% случаев *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея протекает в фульминантной форме. Летальность при таких состояниях может достигать 90%. Кроме того, от 0,4 до 3,5% заболевших требуется хирургическое вмешательство. Основными показаниями к колэктомии служат перфорация толстой кишки, токсический мегаколон, а также резистентность бактерий к средствам консервативной терапии и развитие сепсиса [37].

На фоне применения антибиотиков, помимо *Clostridium difficile*, другими микроорганизмами, вызывающими диарею, могут быть *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp. Как правило, обусловленная этими агентами диарея протекает относительно легко, без признаков системного воспаления [30, 31].

Таким образом, диарея, возникающая на фоне применения антибиотиков, может иметь различное происхождение, и для выбора оптимальной тактики ведения пациента необходимо, прежде всего, установить причину расстройств пищеварения. Для снижения вероятности развития осмотической диареи на период антимикробной терапии больным можно рекомендовать ограничить потребление продуктов, богатых углеводами, таких как кондитерские изделия, молоко, сладкие фрукты, овощи, бобовые. Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов, с целью профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи пациентам показано назначение пробиотиков и пребиотиков (уровень доказательности А) [38]. Следует особо подчеркнуть, что в случае развития диареи на фоне применения антибиотиков противопоказано использование ЛС, угнетающих моторику кишечника, таких как лоперамид. Подобные препараты могут привести к кишечной непроходимости и развитию токсического мегаколона. При тяжелой непрекращающейся диарее, особенно в сочетании с лихорадкой и признаками обезвоживания, пациенту обязательно необходимо выполнить исследование кала на токсины А и В *C. difficile*.

В последние годы в медицинском сообществе широко обсуждается связанная с применением многих лекарственных препаратов проблема удлинения интервала QT на ЭКГ. Среди противомикробных средств данный побочный эффект был выявлен у двух групп антибиотиков — фторхинолонов и макролидов. О возможности нарушений электрической активности сердца при назначении препаратов фторхинолоновой группы известно

довольно давно, но интерес к этому вопросу не утихает до сих пор. В декабре 2010 года рабочая группа по фармаконадзору Европейского Медицинского Агентства (PhVWP ЕМА) пересмотрела рекомендации по использованию фторхинолонов 2003 года в отношении потенциального риска удлинения интервала  $QT$ , а также с целью гармонизации инструкций по медицинскому применению на территории Евросоюза. Этот пересмотр основан на данных доклинических, клинических, пострегистрационных исследований, а также спонтанных сообщений за период с 01 декабря 1999 г. по 31 декабря 2008 г. После тщательного анализа имеющейся информации все фторхинолоны были разделены специалистами ЕМА на три категории в зависимости от степени потенциального риска удлинения интервала  $QT$ : ЛП с потенциальным риском удлинения  $QT$ , ЛП с низким потенциальным риском и ЛП с очень низким потенциальным риском. К группе препаратов, обладающих потенциальным риском удлинения  $QT$ , были отнесены моксифлоксацин и гемифлоксацин. PhVWP отметила, что фторхинолоны этой группы могут способствовать развитию жизнеугрожающих состояний, таких как пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*). К группе препаратов с низким потенциальным риском нарушений электрической активности сердца были отнесены левофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин. PhVWP рекомендовала пересмотреть инструкции по медицинскому применению и листок-вкладыш для вышеперечисленных фторхинолонов и внести информацию о потенциальном риске неблагоприятного воздействия на сердце [39, 40].

В мае 2012 года в медицинском журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты исследования, которое показало небольшое увеличение риска внезапной остановки сердца у пациентов, получавших в течение 5 дней лечение азитромицином, по сравнению с больными, принимавшими амоксициллин или вообще не получавшими лечение антибиотиками. Эта информация послужила поводом для более подробного рассмотрения данного вопроса специалистами Агентства по лекарственным средствам и пищевым продуктам США (FDA). В марте 2013 года FDA опубликовало предупреждение о связанном с применением азитромицина риске удлинения интервала  $QT$ . Особенно часто подобное осложнение развивается у пациентов с гипокалиемией и гипوماгнемией, с врожденным синдромом удлиненного  $QT$ , у людей со склонностью к брадикардии, а также больных, принимающих антиаритмические препараты Ia и III классов. По рекомендации FDA, во все инструк-

ции по медицинскому применению препаратов, содержащих в качестве действующего вещества азитромицин, была внесена информация о риске удлинения интервала  $QT$  и развития желудочковой тахикардии — *torsades de pointes*. Специалисты FDA подчеркнули, что подобные побочные эффекты характерны для всех антибиотиков класса макролидов и врачи обязательно должны учитывать потенциальную опасность удлинения  $QT$  при выборе лекарственного препарата, особенно в случае назначения антимикробной терапии пациентам из групп риска [41].

Следует также отметить, что наряду с наличием у макролидов собственной (внутренней) проаритмогенной активности, некоторые антибиотики данного класса являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, в связи с чем риск проявления их кардиотоксичности значительно повышается вследствие лекарственных взаимодействий. Так, совместное назначение эритромицина с диуретиками, истощающими запасы калия, может привести к гипокалиемии, которая, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий [42].

Чтобы снизить вероятность возникновения НР со стороны сердца при применении фторхинолонов и макролидов, врачам следует: по возможности ограничивать назначение данных групп антибиотиков пациентам с заболеваниями сердца и другими факторами риска развития аритмий; избегать одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих  $QT$  или вызывающих гипокалиемию; контролировать ЭКГ и уровень калия до начала и в процессе лечения.

### **Нерациональное использование антибактериальных препаратов и проблема антибиотикорезистентности**

Антибактериальные средства, в том числе широкого спектра действия, часто назначаются для лечения заболеваний, при которых применение антибиотиков не показано, например при острых респираторных вирусных инфекциях [43–45].

Согласно данным А.Г. Погорелова, вице-президента Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков, в Украине во врачебных назначениях антимикробных препаратов как у терапевтов, так и у педиатров амбулаторного звена вполне оправданно лидируют беталактамы — антибиотики, особенно амоксициллин/клавуланат и амоксициллин. Однако, если врачебные назначения антибактериальных средств соотнести с основными диагнозами, то обнаруживается некоторое несоответствие: около половины случаев,

**Число обращений за экстренной медицинской помощью, обусловленных нежелательными лекарственными реакциями системных антибактериальных препаратов различных классов [1]**

Класс антибактериальных препаратов	Количество обращений за медицинской помощью на 10 000 назначений ЛП (95% доверительный интервал)			
	серьезные аллергические реакции	НР со стороны нервной системы	НР со стороны органов желудочно-кишечного тракта	не относящиеся к серьезным аллергические реакции
Пенициллины	2,2 (1,7–2,7)	0,4 (0,3–0,6)	1,1 (0,6–1,6)	7,6 (6,0–9,1)
Цефалоспорины	1,3 (0,9–1,7)	0,3 (0,2–0,5)	0,7 (0,3–1,0)	2,8 (2,0–3,5)
Фторхинолоны	2,4 (1,8–3,1)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 (0,6–1,5)	2,8 (1,9–3,7)
Сульфаниламиды	4,3 (2,9–5,8)	1,7 (0,9–2,4)	2,0 (0,8–3,1)	8,3 (5,8–10,7)
Макролиды	1,1 (0,7–1,4)	0,3 (0,2–0,4)	1,0 (0,6–1,4)	1,7 (1,2–2,2)
Линкозамиды	2,8 (1,3–4,2)	–	3,0 (1,5–4,6)	8,4 (5,1–11,7)
Тетрациклины	1,2 (0,6–1,8)	–	0,7 (0,4–1,0)	2,0 (1,3–2,6)
Антибиотики других групп	1,9 (1,2–2,7)	1,4 (0,8–1,9)	1,7 (0,9–2,4)	4,0 (2,9–5,1)

когда терапевты или педиатры выписывают антибиотики, составляют такие заболевания как острый бронхит или острая инфекция верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. Наиболее частыми этиологическими факторами при указанных нозологиях являются вирусы, при этом антибактериальная терапия не показана. Из бактериальных патогенов преобладают внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), препаратами выбора в данном случае могут быть макролиды или фторхинолоны (у взрослых), но никак не бета-лактамы антибиотики. Учитывая такое несоответствие между антибиотиками – лидерами назначений и лидерами среди диагнозов, можно говорить о высокой частоте ошибок при использовании антибактериальных препаратов [3].

По мнению ряда авторов, большой проблемой российской педиатрии является агрессивная тактика антибиотикотерапии, т. е. необоснованное назначение антибактериальных препаратов с первых дней жизни ребенка [46, 47]. Наиболее распространенная ошибка в амбулаторной практике – это назначение антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях. Теоретически большинство врачей знает и понимает нецелесообразность антибактериальной терапии при этой патологии, однако на практике под влиянием различных причин (профилактика осложнений, ранний возраст, административные установки и др.) антибактериальные препараты назначаются, причем нередко проводятся неадекватные курсы лечения или назначаются уменьшенные дозы [47].

Исследование Г. Н. Бондарь и В. Н. Лучаниновой продемонстрировало, что в России в амбулатор-

ной педиатрической практике частота назначений антибиотиков при неосложненных формах острых респираторных инфекций достигает 65–78% случаев [48].

Из-за такого широкого применения антибиотиков к важнейшим проблемам современной медицины относится предотвращение возникновения резистентности к антибактериальным препаратам. Использование уже известных антибиотиков становится все менее эффективным, тогда как поиск новых штаммов-продуцентов крайне сложен, а создание качественно новых антибактериальных средств предполагает солидные финансовые вложения. Ежегодно в США от инфекционных заболеваний, вызванных лекарственно-устойчивыми микроорганизмами, умирает, по меньшей мере, 23 000 человек, а общее число случаев заражения бактериями, нечувствительными к одному или нескольким видам антибиотиков, превышает 2 млн в год [49]. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом ВОЗ в 2001 году документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а реализацию этих мер было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения [50].

В Российской Федерации вопрос предупреждения развития устойчивости микроорганизмов к существующим ЛП стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения [51]. Если ранее антибиотикорезистентность традиционно считалась проблемой только для

внутрибольничных и осложненных инфекций, то сейчас она актуальна и при неосложненных амбулаторных бактериальных заболеваниях. В России еще в 2006 г. показатель устойчивости *Streptococcus pyogenes* к тетрациклину составлял 35–50%, что исключает возможность применения всей группы тетрациклинов для лечения стрептококковых инфекций [52]. Установлено, что в Москве, Санкт-Петербурге и Иркутске в период с 2004 по 2007 гг. частота встречаемости нечувствительных к эритромицину изолятов *Streptococcus pneumoniae* составляла 11,3–12,5%, а в Томске лишь 2,3%. Частота устойчивости к клиндамицину на тот период равнялась 5,2–8,9 и 1,2% соответственно. В последние годы (2011–2013 гг.) в Санкт-Петербурге среди пневмококков, циркулирующих у детей, резистентность к эритромицину наблюдают уже у 30,8% изолятов, а к клиндамицину — у 14,8% [52]. В Москве среди пневмококков, вызывающих острый отит у детей, устойчивость к эритромицину наблюдали в 26% случаев, а к клиндамицину — в 20% [53].

**В контексте борьбы с формированием антибиотикорезистентности, особенно в педиатрической практике, нужно еще раз подчеркнуть важность назначения антибактериальной терапии только по четким показаниям, при этом обязательно проводить достаточные по длительности курсы лечения и использовать антибиотик в адекватной дозе.**

### Заключение

Антибиотики на протяжении уже долгого времени удерживают лидирующие позиции по объемам продаж среди всех лекарственных средств во многих странах мира, в том числе и в России.

### Литература

1. Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47:735-43.
2. Shamma M., Dilip C., Ajmal M., et al. A prospective study on adverse drug reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. *Saudi Pharm J* 2013;1-6.
3. Погорелов А.Г. Обзор рынка антибиотиков и предпочтения врачей. *Болезни и антибиотики* 2012; 2(7).
4. Центр маркетинговых исследований: ЦМИ «Фармаксперт» - Аналитический обзор фармацевтического рынка 2009; 10:9-31.
5. DSM GROUP. Фармацевтический рынок России. Аналитический отчет. Итоги 2013 г; 12-41.
6. WHO Policy Perspectives on Medicines – Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from: URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_2004.8.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf)
7. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
8. Getov I., Dimitrova Z. Antibacterials: spontaneous report analysis for a six years period in Bulgaria. *Boll Chim Farm* 1999; 138(4):186-90.
9. Smyth R., Gargon E., Kirkham J., et al. Adverse Drug Reactions in Children – A Systematic Review. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e24061.
10. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R., et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289:1107-16.
11. Matvieieva O.V. Adverse reactions in children are not the same in adults: Analysis of spontaneous reports in 2011-2012 in Crimea, Ukraine. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(8, Suppl): e 90-1.

12. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(1):67-84.
13. Leone R., Sottosanti L., Iorio L.M., et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf* 2008; 31(8):703-13.
14. Fiszenson-Albala F., Auzerie V., Mahe E., et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149:1018-22.
15. Raut A., Pawar A., Pankaj M., Srivastava P., Mishra A. Clinical pattern and severity of cutaneous adverse drug reactions. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5(Suppl 2):612-6.
16. Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Cutaneous Adverse Drug Reactions Seen at a University Hospital Department of Dermatology. *Acta Derm Venerol* 2006; 86:523-7.
17. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: с. 125-7.
18. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez G., et al. Drug-Induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129(2):512-21.
19. Ferrajolo C., Capuano A., Verhamme K.M., et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(5):721-8.
20. Andrade R., Tulkens P.M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1431-46.
21. Грацианская А.Н. Антибиотики в педиатрической практике: азитромицин. *Трудный пациент* 2014; 12(1-2):25-8.
22. Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38:3-11.
23. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ* 2011; 18:1118-21.
24. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина* 2012; 3:23-30.
25. Полунина Т.Е. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени. *Трудный пациент* 2013; 11(4):15-21.
26. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач* 2012; 2:84-8.
27. Jose J., Rao P.G.M., Jimmy B. Adverse drug reactions to fluoroquinolone antibiotics — analysis of reports received in a tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med* 2008; 20:169-80.
28. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14(44):6774-85.
29. Галимов С.Ф. Лекарственные поражения печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 1:21-8.
30. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1):43-50.
31. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5):334-9.
32. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею. *Трудный пациент* 2012; 6:44-6.
33. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия* 2004; 49(10):26-9.
34. Apisarnthanarak A., Mundy L.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the era of hypervirulence and antibiotic resistance. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2007; 24:151-62.
35. Simor A.E., Bradley S.F., Strausbaugh L.J., et al. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:696-703.
36. Малов В.А. Инфекция *Clostridium difficile*: современное состояние проблемы. *Фарматека* 2010; 4:27-31.
37. Efron P.A., Mazuski J.E. *Clostridium difficile* colitis. *Surg Clin N Am* 2009; 89:483-500.
38. Всемирная Гастроэнтерологическая Организация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. 2008
39. Monthly Report. Pharmacovigilance Working Party December 2010 Plenary Meeting 6 January 2011 EMA/CHMP/PhVWP 810358/2010 Patient Health Protection 2010 Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf)
40. Summary Assessment Report of the PhVWP December 2010 Fluoroquinolones — Risk of QT interval prolongation Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) December 2010.
41. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Available from: URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>
42. Ушклова Е.А. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; 7:45-53.
43. Meropol S.B. Evaluating risks from antibacterial medication therapy. Publicly accessible Penn Dissertations. 2010; Paper 424:2.
44. Linder J.A. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47:744-6.
45. Василевский И.В. Некоторые пути решения проблемы антибиотикорезистентности на современном этапе. *Медицина* 2008; 1:92-7.
46. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. *Лечащий врач* 2009; 1:10-15.
47. Пономарева Ю.В. Актуальные аспекты антибиотикотерапии в педиатрической практике. *Лекарственный вестник* 2011; 6(41):19-27.

48. Бондарь Г.Н., Лучанинова В.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока. Педиатрическая фармакология 2007; 4(1):19-22.
49. U. S. Department of Health and Human Services. Centers for disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
50. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, 2001.
51. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. РМЖ 2014; 3:238.
52. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Изд Престо, 2014.
53. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и соавт. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. Вопросы диагностики в педиатрии 2013; 5:5-13.