

УДК 615.349/35-089-059:615.281.03

## Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике

О.У. Стецюк<sup>1</sup>, И.В. Андреева<sup>1</sup>, А.В. Колосов<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup><sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия<sup>2</sup> 421-й военный госпиталь Московского военного округа МО РФ, Смоленск, Россия

Для лечения внебольничных инфекций в амбулаторной практике используется достаточно большое число антибактериальных препаратов (АБП), относящихся к различным химическим классам. При этом безопасность и переносимость назначенного лечения не менее важны, чем эффективность. По имеющимся данным, нежелательные лекарственные реакции (НЛР), вызванные АБП, являются причиной каждого 5-го случая связанных с НЛР обращений за

неотложной медицинской помощью. В данном обзоре рассмотрены наиболее значимые НЛР АБП, применяемых в амбулаторной практике, в том числе те, которым обычно не уделяется должного внимания. Представленные в обзоре сведения могут оказаться полезными при выборе наиболее безопасного АБП для конкретного пациента.

**Ключевые слова:** антибиотики, амбулаторная практика, безопасность, переносимость.

### Safety and Efficacy of Antibiotics Used in Outpatient Setting

O.U. Stetsiouk<sup>1</sup>, I.V. Andreeva<sup>1</sup>, A.V. Kolosov<sup>2</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia<sup>2</sup> 421<sup>st</sup> Military Hospital, Smolensk, Russia

There are many antibiotics from various chemical classes available in drug armamentarium for the treatment of community-acquired infections at out-patient basis. In such cases safety and tolerability of administered treatment is of no less importance than its efficacy. Recent data suggest that adverse drug reactions associated with the use of antibiotics represent about 20% of all drug-related emergency department visits. This article

reviews the most significant adverse drug reactions of antibiotics used for out-patient treatment. Special attention is devoted to those reactions which are commonly underappreciated by general practitioners. Safety information presented in this review may prove to be useful for choosing of the safest antibiotic for an individual patient.

**Key words:** antibiotics, outpatient treatment, safety, tolerability.

### Введение

Проблеме нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в последние годы уделяется все большее внимание, так как хорошо известно, что НЛР, даже серьезные, во многих случаях не распознаются и не

регистрируются. При системном применении АБП достаточно часто отмечаются НЛР, а по частоте НЛР, требующих медицинской помощи, лидируют триметоприм/сульфаметоксазол (табл. 1) [1].

N. Shehab с соавт. провели сравнительный анализ числа обращений за медицинской помощью, связанных с НЛР АБП, и частоты назначения определенных антибиотиков в амбулаторной практике [2]. Оказалось, что в 50% случаев обращений за медицинской помощью в связи с НЛР пациенты

Контактный адрес:

Ольга Ульяновна Стецюк

Эл. почта: Olga.Stetsiouk@antibiotic.ru

получали пенициллины или цефалоспорины (36,9 и 12,2% соответственно). С учетом частоты назначений различных классов АБП в амбулаторной практике наиболее высокий риск НЛР, требующих медицинской помощи, отмечен при терапии ванкомицином или линезолидом (24,1 случаев на 10 000 назначений), сульфаниламидами (18,7) и клиндамицином (18,5) (табл. 2) [2]. В большинстве случаев частота обращений за медицинской помощью по поводу НЛР, вызванных различными представителями одного и того же химического класса АБП, была сходной. В то же время отмечено, что пенициллин и амоксициллин служили причиной обращений по поводу НЛР значительно чаще, чем амоксициллин/клавуланат, а среди фторхинолонов наиболее часто обращения по поводу НЛР были связаны с применением моксифлоксацина [2].

При терапии сульфаниламидами риск среднетяжелых и тяжелых аллергических реакций был существенно выше, чем при применении других классов АБП. Частота неврологических или психических нарушений при лечении АБП, в целом, невысока, но наиболее высоким риском сопровождается назначение сульфаниламидов и фторхинолонов (табл. 3) [2].

Многие виды НЛР, в частности аллергические реакции, нарушения со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), развитие *антибиотик-ассоциированной диареи* (ААД), характерны для различных классов АБП. С другой стороны, некоторые виды НЛР встречаются преимущественно при назначении определенного класса препаратов, и среди АБП одного и того же химического класса профиль НЛР может существенно отличаться.

В данном обзоре будут рассмотрены отдельные виды НЛР, которые могут отмечаться при применении АБП, а также представлены данные по

профилю безопасности отдельных антибиотиков, наиболее часто используемых для лечения внебольничных инфекций в амбулаторной практике.

### Проблемы выявления НЛР и определения профиля безопасности ЛС

При анализе результатов клинических исследований, проводимых для регистрации АБП, обычно удается выявить только наиболее частые проблемы с переносимостью, а более редкие, но иногда весьма серьезные НЛР остаются «за кадром». Поэтому для определения истинного профиля безопасности АБП необходим постоянный фармаконадзор за применением препарата в клинической практике. При этом через несколько месяцев или даже лет применения у препарата могут быть обнаружены относительно редкие жизнеугрожающие НЛР, приводящие к отзыву лекарственного средства (ЛС) с рынка. Так, например, в 1992 г. через 6 месяцев после регистрации был отозван темафлоксацин (АБП из группы фторхинолонов). Причиной послужило выявление случаев т.н. «синдрома темафлоксацина», проявлявшегося гемолизом, острой печеночной и почечной недостаточностью и нарушением гемокоагуляции. Синдром темафлоксацина развивался с высокой частотой: 1 случай на 3500 назначений, поэтому препарат был отозван с рынка очень быстро. Если риск НЛР меньше, то с момента регистрации до внесения ограничений и предостережений в Инструкцию по применению лекарственного средства или запрещения его применения могут пройти годы. Так, тровафлоксацин был отозван с рынка через 1,5 года после его регистрации вследствие гепатотоксичности, хотя тяжелые гепатотоксические реакции при его применении были отмечены всего в 0,006% случаев. И, наконец, грепафлоксацин был отозван компанией-производителем через

Таблица 1. Число случаев и частота НЛР, требующих медицинской помощи при применении различных лекарственных средств (США, 2004–2005 гг.) [1]

Группа лекарственных средств или препарат	Число случаев за год	Частота НЛР, %
Инсулины	1577	8,0
Варфарин	1234	6,2
Амоксициллин	1022	4,3
Аспирин	473	2,5
Триметоприм/сульфаметоксазол	447	2,2
Цефалексин	293	1,5
Пенициллин	293	1,5
Амоксициллин/клавуланат	274	1,3
Азитромицин	255	1,3
Левифлоксацин	230	1,2

Таблица 2. Предполагаемая частота обращений за медицинской помощью по поводу НЛР АБП в пересчете на 10 000 назначений АБП в амбулаторной практике (США, 2004–2006 гг.) [2]

Группа АБП, препарат	Предполагаемая частота обращений, %	95% ДИ*
Пенициллины (все), в т.ч.:	13,0	10,3–15,6
амоксциллин и бензилпенициллин	15,5	12,3–18,7
амоксциллин/клавуланат	7,8	5,5–10,2
Цефалоспорины (все), в т. ч.:	6,1	4,5–7,7
цефуроксим	11,9	4,9–18,9
цефалексин	7,6	5,5–9,8
цефтриаксон	2,0	1,1–2,9
Фторхинолоны (все), в т.ч.:	9,2	7,0–11,5
моксифлоксацин	20,7	11,9–29,5
левофлоксацин	8,9	6,2–11,5
гатифлоксацин	6,5	2,8–10,2
ципрофлоксацин	6,4	4,5–8,4
Триметоприм/сульфаметоксазол	18,7	12,9–24,6
Макролиды (все), в т. ч.:	5,1	3,8–6,4
эритромицин	10,0	5,4–14,6
азитромицин	4,5	3,2–5,8
кларитромицин	4,0	2,2–5,7
Линкозамиды (клиндамицин)	18,5	12,1–25,0
Доксициклин	5,8	3,9–7,7
Метронидазол	7,6	5,1–10,1
Нитрофурантоин	9,7	5,8–13,5
Ванкомицин и линезолид	24,1	10,9–37,3
Прочие	14,7	9,6–19,8

Примечание. \* ДИ – доверительный интервал

Таблица 3. Частота обращений за медицинской помощью по поводу различных видов НЛР в пересчете на 10 000 назначений АБП в амбулаторной практике (США, 2004–2006 гг.) [2]

Группа АБП	Частота обращений за медицинской помощью (95% ДИ), %			
	аллергические реакции (выраженные)	неврологические или психические нарушения	нарушения со стороны ЖКТ	аллергические реакции (легкой степени)
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)
Ко-тримоксазол	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)
Другие АБП	1,9 (1,2–2,7)	1,4 (0,8–1,9)	1,7 (0,9–2,4)	4,0 (2,9–5,1)

Примечание. В скобках указан 95% ДИ

2 года после начала клинического применения, так как вызывал удлинение интервала QT на ЭКГ, что может провоцировать фатальные нарушения

ритма, частота которых крайне мала и составляет <0,0001% случаев применения препарата [3, 4]. При такой частоте развития НЛР ее невозможно

выявить в ходе клинических исследований, в которых принимают участие всего несколько тысяч пациентов.

Таким образом, только многолетний опыт широкого клинического применения препарата и постоянный фармаконадзор, наряду с адекватно организованными постмаркетинговыми фармакоэпидемиологическими исследованиями с анализом достаточного объема данных, могут служить гарантией хорошей изученности профиля безопасности АБП.

На сегодняшний день самыми назначаемыми АБП в мире являются, несомненно, амоксициллин и азитромицин. Так, по данным аналитической компании IMS Health, в 2009 г. только в США было выписано 53,8 млн рецептов на азитромицин (5-е место в рейтинге всех ЛС) и 49,2 млн рецептов на амоксициллин (9-е место) [5, 6]. Несколько реже назначается амоксициллин/клавуланат, однако за время клинического применения данного АБП в мире его принимали более 800 млн пациентов [7]. В число наиболее часто назначаемых антибиотиков (по данным США) также входят ко-тримоксазол, цефалексин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и ципрофлоксацин), феноксиметилпенициллин и доксициклин [5, 6].

### Виды НЛР, отмечающихся при применении АБП

**Аллергические реакции.** Несмотря на то что аллергические реакции на АБП составляют не очень высокий процент от всех репортируемых НЛР, они приводят к значимой заболеваемости и смертности и увеличивают расходы на лечение пациентов [8, 9, 10]. Данные о распространенности аллергических реакций на АБП в значительной степени варьируют: так, результаты крупного исследования [8] показали, что частота развития кожных аллергических реакций у госпитализированных пациентов составляет 2,2%. По другим данным, распространенность кожных аллергических реакций составила 3,6 случаев на 1000 госпитализированных пациентов, при этом АБП являлись причиной развития аллергии в 55% случаев [11]. Пенициллин вызывает аллергические реакции наиболее часто среди всех АБП, частота их варьирует от 1 до 10% [12, 13], но частота жизнеугрожающих анафилактических реакций значительно меньше – 0,004–0,015% [13]. По данным крупномасштабного исследования, в котором приняли участие более 1800 пациентов, частота сообщаемых пациентами аллергических реакций на АБП была максимальной на пенициллин и составила 15,6% (табл. 4) [14].

По механизму развития выделяют четыре типа аллергических реакций (табл. 5) [15].

Клинические проявления аллергии на АБП широко варьируемы по типу, тяжести реакций и поражаемому органу (табл. 6) [16]. Тип и клинические проявления развивающегося иммунологического ответа зависят от применяемого препарата, природы заболевания, по поводу которого назначается лечение, иммунного статуса пациента и ряда других факторов.

Наиболее частыми проявлениями аллергических реакций на АБП являются макулопапулезная сыпь и крапивница. Данные реакции обычно возникают в течение от нескольких дней до (обычно) недели после первоначального воздействия препарата (период сенсибилизации); при повторном воздействии аллергена реакции возникают значительно быстрее (от нескольких минут до часов) [17].

**Таблица 4. Частота сообщаемых пациентами (n=1893) аллергических реакций на АБП среди больных, которым требовалось назначение антимикробной терапии [14]**

Препарат или группа	Частота (%)
Пенициллин	295 (15,6)
Сульфаниламиды	138 (7,3)
Эритромицин	37 (2,0)
Цефалоспорины	32 (1,7)
Хинолоны	22 (1,2)
Тетрациклины	19 (1,0)
Ванкомицин	13 (0,7)
Клиндамицин	8 (0,4)
Гентамицин	6 (0,3)
Кларитромицин	5 (0,3)
Нитрофурантоин	4 (0,2)
Неомицин	4 (0,2)
Стрептомицин	3 (0,2)
Метронидазол	3 (0,2)
Флуконазол	2 (0,1)
Азитромицин	2 (0,1)

При использовании некоторых АБП могут поражаться внутренние органы, например амоксициллин/клавуланат может вызвать холестатические поражения печени. Случаи развития гемолиза и цитопений, наиболее вероятно вызванных специфичными к определенному препарату антителами, зарегистрированы при применении пенициллина в высоких дозах и цефалоспоринов [18]. Анафилактические реакции, включая тяжелые случаи анафилаксии, теоретически могут возникнуть

Таблица 5. Типы аллергических реакций [15]

Тип реакции	Описание	Тип иммунного ответа	Клинические проявления
Тип I	IgE-опосредованные (анафилактические, реагиновые)	IgE	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм и др.
Тип II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG	Гемолитическая анемия, цитопении, нефропатия и др.
Тип III	Имунокомплексные	IgG и комплемент	Сывороточно-подобный синдром, лекарственная лихорадка, васкулит и др.
Тип IV (a, b, c, d)	Клеточно-опосредованные	T-лимфоциты	Контактный дерматит и др.

Таблица 6. Индуцированные антибиотиками аллергические реакции [16]

Группы АБП	Возможные аллергические реакции
Пенициллины	Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, везикулярная сыпь, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сывороточно-подобный синдром, васкулит, цитопении
Цефалоспорины	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, нарушение функции печени, апластическая анемия, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, аллергический миокардит, узелковый периартериит, сывороточно-подобный синдром, реакции фотосенсибилизации
Макролиды	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, легкие кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Фторхинолоны	Крапивница, отек Квинке, кожный зуд, реакции фотосенсибилизации, приливы, лихорадка, ознобы, узловатая эритема, анафилаксия, гиперпигментация
Тетрациклины	Крапивница, отек Квинке, анафилаксия, перикардит, полиартралгия, обострение системной красной волчанки, легочные инфильтраты с эозинофилией

на любой АБП, однако детально описаны только случаи анафилаксии, вызванной пенициллином (1 случай на 5000–10000 курсов лечения) [19].

Пенициллины и цефалоспорины содержат 4-членное лактамное кольцо, которое является общей антигенной детерминантой, обуславливающей перекрестную аллергию внутри этих групп АБП. Бензилпенициллин является одной из наиболее частых причин анафилаксии и других аллергических реакций немедленного типа. Большинство пациентов с аллергией на пенициллин реагируют также и на полусинтетические пенициллины. Особенностью реакций на аминопенициллины является высокая частота развития (5–9%) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний [20].

Аллергия на цефалоспорины наиболее часто проявляется в виде эозинофилии (3–8%), макулопапулезных высыпаний (1–3%), лекарственной лихорадки (2%) и положительной реакции Кумбса

(1–2%). Реже возникают крапивница, сывороточно-подобные реакции и анафилаксия (0,0001–0,1%). В порядке снижения риска аллергических реакций препараты располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим [21]. Вероятность развития перекрестных реакций на цефалоспорины у пациентов с аллергией на пенициллин наиболее высока для цефалоспоринов I поколения (10–15%) и минимальна (1–2%) для препаратов III–IV поколения. Тяжелые аллергические реакции встречаются редко. Гематологические реакции на цефалоспорины отмечаются относительно редко, описаны случаи эозинофилии, нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии [22].

Сульфаниламиды, в целом, и ко-тримоксазол в частности, можно отнести к своеобразным «лидерам» среди антимикробных препаратов по час-

тоте и многообразию вызываемых НЛР, нередко опасных для жизни (тяжелые кожные синдромы, анафилаксия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.). Ко-тримоксазол является одной из самых частых причин развития аллергических реакций со стороны кожи (фиксированная эритема, крапивница, отек Квинке, узловатая эритема, аллергический васкулит) – до 3,5% пациентов [23]. Наиболее опасными НЛР, обусловленными приемом ко-тримоксазола, являются тяжелые кожные синдромы – многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Установлено, что по способности вызывать указанные реакции ко-тримоксазол превосходит все применяемые в настоящее время АБП. Относительный риск развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза при назначении ко-тримоксазола в 12 раз выше, чем при использовании цефалоспоринов и в 16 раз выше, чем при лечении фторхинолонами [24]. Применение ко-тримоксазола является наиболее частой причиной лекарственных высыпаний с самыми разнообразными клиническими проявлениями: кольцевидные гиперпигментированные пятна, эритема, крапивница [25]. Несколько реже как проявление гиперчувствительности к ко-тримоксазолу развиваются лекарственная лихорадка, интерстициальный нефрит, асептический менингит. По данным длительных исследований, проведенных в Нидерландах, ко-тримоксазол выходит на первое место среди АБП по частоте развития анафилактических реакций [26]. На фоне приема ко-тримоксазола у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нередко развивается гемолитическая анемия. Описаны случаи апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении. Регистрация всех случаев лекарственно-индуцированной тромбоцитопении в Дании в 1968–1991 гг. позволила установить, что среди АБП наиболее часто это состояние вызывает ко-тримоксазол [27].

Аллергические реакции на фторхинолоны (чаще всего кожные высыпания) встречаются у 0,5–3% пациентов. Анафилаксия – крайне редкое явление при применении фторхинолонов (1 случай на  $4,4 \cdot 10^5$  –  $5,6 \cdot 10^6$  дней терапии). Летальные случаи аллергических васкулитов описаны при применении ципрофлоксацина и офлоксацина, сывороточноподобный синдром – при внутривенном введении ципрофлоксацина [3]. Одной из специфических аллергических реакций фторхинолонов являются реакции фотосенсибилизации, развивающиеся после назначения АБП и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Клинические проявления, подобные симптомам солнечного дерматита

(эритема, чувство жжения), могут прогрессировать до образования полостных элементов (везикулы, буллы). В типичных случаях поражаются открытые участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (лицо, шея, кисти рук). Наиболее часто фототоксические реакции вызывают спарфлоксацин (в 11 раз чаще чем ципрофлоксацин) и ломефлоксацин [28]. В порядке снижения риска фототоксических реакций фторхинолоны можно расположить так: ломефлоксацин >> спарфлоксацин > пefлоксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин, офлоксацин [3]. Описаны единичные случаи развития токсического эпидермального некролиза, кожного васкулита, фиксированных высыпаний, аллергической нефропатии.

Согласно эпидемиологическим исследованиям макролиды являются одними из самых безопасных АБП [29]. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем [30]. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Тетрациклины обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Отмечаются перекрестные реакции на все препараты группы тетрациклинов. При применении доксициклина относительно часто наблюдаются фототоксические реакции.

**Нарушения со стороны ЖКТ.** Жалобы на нарушения со стороны ЖКТ могут отмечаться при системном применении любого лекарственного средства, однако достоверно оценить частоту таких НЛР затруднительно [31]. НЛР могут проявляться нарушениями функций и поражениями различных отделов ЖКТ от ротовой полости до толстого кишечника; от легкого дискомфорта до выраженных расстройств, причиняющих пациентам значительные неудобства; от неопасных нарушений, самостоятельно проходящих после отмены препарата, до серьезных угрожающих жизни поражений, требующих неотложной помощи.

НЛР со стороны ЖКТ могут быть как первичными, обусловленными непосредственным воздействием АБП на структуры пищеварительного тракта, так и опосредованными – в результате нарушения нормального биоценоза (например, нарушения вкуса при орофарингеальном кандидозе или ААД вследствие размножения токсинопродуцирующих штаммов *Clostridium difficile* в кишечнике).

Наиболее известными НЛР АБП со стороны ротовой полости являются изменение окраски зубной эмали (дисколорация зубов) при терапии тетрациклинами и дисгевзия (нарушения вкуса) при

приеме метронидазола. При применении тетрациклинов, клиндамицина и рифампицина описаны случаи эзофагита [32]. У больных с иммунодефицитными состояниями терапия АБП широкого спектра действия может приводить к развитию кандидозного эзофагита [33]. Системное назначение эритромицина детям раннего возраста может приводить к развитию специфической для данного макролида НЛР – пилоростенозу новорожденных [34]. Применение АБП (метронидазола, сульфаниламидов, тетрациклинов) в редких случаях может провоцировать развитие острого панкреатита [31].

АБП являются причиной каждого 4-го случая диареи, вызванной приемом ЛС [31]. Частота диареи на фоне приема различных АБП варьирует в широких пределах и составляет 2–6% при применении фторхинолонов [35], около 15% – при терапии амоксициллином/клавуланатом [36] и до 25% при назначении эритромицина [37]. Среди всех случаев диареи на фоне терапии АБП не более 10–20% связаны с инфекцией *Clostridium difficile*. Остальные случаи вызваны функциональными нарушениями метаболизма углеводов или желчных кислот в кишечнике, аллергическими или токсическими эффектами АБП или фармакологическим действием АБП на моторику ЖКТ. Клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают моторику тонкой кишки [37], 14-членные макролиды, особенно эритромицин, активируют мотилиновые рецепторы, что также приводит к стимуляции моторики ЖКТ [38]. У 15- и 16-членных макролидов этот эффект выражен значительно слабее [39]. Таким образом, диарея является очень частой жалобой при терапии макролидами и амоксициллином/клавуланатом, однако не представляет опасности для пациента.

С другой стороны, терапия антибиотиками широкого спектра действия, нарушая нормальный состав кишечной микрофлоры, способствует колонизации кишечника *C.difficile*. Случаи возникновения псевдомембранозного колита и ААД описаны при применении большинства АБП, однако считается, что наиболее часто эти состояния возникают при применении линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов [40]. Развитие псевдомембранозного колита на фоне антибактериальной терапии является опасным осложнением и требует постоянной настороженности врачей в отношении данной НЛР.

**Гепатотоксичность.** Риск НЛР, связанных с лекарственным поражением печени (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако по результатам исследований, частота данной НЛР может составлять до 14

случаев на 100 тыс. населения в год [41]. При этом АБП являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП [42].

С патогенетических позиций выделяют две формы ЛПП: истинную гепатотоксичность и идиосинкратическую [43]. Истинная гепатотоксичность является дозозависимой и прогнозируемой, а идиосинкратическое поражение непредсказуемо и возникает при наличии генетической предрасположенности или при сопутствующем применении других лекарственных средств. Идиосинкратическая форма ЛПП, в свою очередь, подразделяется на два типа: метаболический и иммуноаллергический [44]. АБП, стимулирующие (например, рифампицин) или ингибирующие (14-членные макролиды) активность ферментов системы цитохрома Р450, могут приводить к накоплению токсических метаболитов, которые будут оказывать непосредственное токсическое или опосредованное иммунологическое поражающее воздействие на печень [45]. Классическим примером подобного механизма ЛПП является развитие гепатита под воздействием токсического метаболита изониазида, накапливающегося при совместном применении изониазида с рифампицином [46].

АБП могут оказывать неблагоприятное воздействие не только на гепатоциты, но и на холангиоциты, что приводит к невоспалительному (фузидин) или воспалительному (флуклоксациллин, эритромицин, амоксициллин/клавуланат) холестазу. Таким образом, холестаз может возникать как в результате воздействия АБП на гепатоциты, так и на мелкие или крупные желчные протоки [47].

Различные клинические формы ЛПП и АБП, связанные с развитием таких поражений печени, представлены в табл. 7 [48].

По данным исследований, выполненных за последние годы, случаи ЛПП наиболее часто связаны с применением парацетамола, других *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) и антимикробных препаратов. АБП, наиболее часто являвшиеся причиной ЛПП, представлены в табл. 8 [48].

Следует помнить, что механизмы развития и формы гепатотоксических реакций у пациентов могут быть различными не только при применении АБП разных химических классов, но и препаратов одной группы и даже при лечении одним и тем же АБП (табл. 9) [47].

Регистрируемые случаи ЛПП на фоне приема АБП наиболее часто обусловлены *амоксициллином/клавуланатом* (АМК) [41, 51]. По расчетным данным D. Larrey с соавт., частота развития клинически выраженного гепатита при терапии АМК составляет <1 случая на 100 000 принимавших его больных [57]. В то же время в исследовании, выпол-

Таблица 7. Клинические формы ЛПП и АБП, приводящие к их развитию [47–50]

Форма ЛПП	Лабораторные критерии	АБП, приводящие к ЛПП
Острые ЛПП		
Гепатоцеллюлярная форма	АЛТ >3 раз выше ВГН*	Изониазид Пиразинамид Рифампицин Тетрациклин Тривафлуксацин
Холестатическая форма	ЩФ >2 раз выше ВГН АЛТ / ЩФ <2	Амоксициллин/клавуланат Флуклоксациллин Эритромицин
Смешанная форма	Повышение АЛТ и ЩФ	Клиндамицин Сульфаниламиды Ко-тримоксазол
Хронические ЛПП		
Микровезикулярный стеатоз	Гистологическая картина	Тетрациклин
Дуктопения	Гистологическая картина	Амоксициллин, Ко-тримоксазол
Аутоиммунный гепатит	Гистологическая картина	Нитрофурантоин Миноциклин

ненном в Великобритании, желтуха была выявлена в 9,91 случаях на 100 000 пациентов, получавших АМК [58].

Наиболее часто гепатотоксичность АМК проявляется в виде холестатической реакции, развивающейся через 1–4 недели после прекращения терапии [57, 59]. Описано также более позднее возникновение симптомов (через 8 недель после прекращения терапии), а также длительное сохранение холестаза с развитием дуктопении [57, 60]. В патогенезе гепатотоксичности АМК также имеет значение иммунологическая идиосинкразия, связанная с наличием определенных антигенов HLA [61].

В крупном проспективном исследовании, в котором был проведен анализ 69 случаев гепатотоксичности АМК, было показано, что форма ЛПП зависит от длительности терапии [59]. Так, в 1-ю неделю лечения преобладает гепатоцеллюлярная форма поражения печени, через 2–3 недели – холестатическая, а после 3 недель – смешанная. Согласно результатам этого исследования вероятность персистирующего поражения печени у пациентов с гепатотоксическими реакциями на АМК составила 4%, а неблагоприятного исхода (смерть, необходимость трансплантации печени) – 3% [59]. В других исследованиях риск неблагоприятного исхода варьировал от 2% [62] до 11,7% [51].

Риск гепатотоксичности при терапии АМК значительно выше, чем при назначении амоксициллина без клавуланата. Среди 93 000 пациентов, получавших АМК, и свыше 360 000 больных, принимавших амоксициллин, было выявлено 35 случа-

ев острого идиопатического ЛПП [63]. Учитывая, что 14 случаев было зарегистрировано при терапии амоксициллином, а 21 – при лечении АМК, частота острого ЛПП составила 0,3 на 10 000 назначений амоксициллина и 1,7 на 10 000 назначений АМК [63]. В Италии за период с 1988 до 2005 г. было зарегистрировано 1 088 спонтанных сообщений о НЛР, связанных с применением АМК, и 1 095 – сообщений о НЛР амоксициллина [64]. Частота гепатотоксических реакций при применении АМК составила 4%, а амоксициллина – 1%.

Гепатотоксические реакции описаны также при применении других бета-лактамов – ампициллина/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, цефалоспоринов, азтреонама и карбапенемов, однако летальных исходов при этом зарегистрировано не было [47].

Макролиды (эритромицин, реже кларитромицин) могут вызывать холестатический гепатит или даже дуктопению с частотой около 3,5 случаев на 100 000 назначений [47]. Риск гепатотоксичности при лечении азитромицином существенно ниже, чем при применении 14-членных макролидов. Выраженная гепатотоксичность обнаружена у телитромицина – АБП из группы кетолидов, который появился на рынке в 2004 г. За 2-летний период после регистрации препарата (2005–2006 гг.) зафиксировано 53 случая тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с терапией телитромицином [65]. В настоящее время телитромицин рекомендован только при отсутствии других, более безопасных, вариантов терапии [66].

Таблица 8. АБП, вызывающие ЛПП, по данным различных исследований [48]

Ссылка	Дизайн исследования	n	АБП, приводящие к ЛПП (число случаев)
De Valle M.B., et al., (2006) [50]	Ретроспективное когортное в 1995–2005 гг., 1 центр, Швеция. Случаи острого ЛПП в амбулаторных условиях	77	Флуклоксациллин (8) Ципрофлоксацин (4) Макролиды (3) Нитрофурантоин (2) Клиндамицин (2)
Andrade R.J., et al., (2005) [51]	Проспективное когортное в 1994–2004 гг., многоцентровое, Испания. Случаи острого ЛПП в амбулаторных условиях и в стационарах	446	Амоксициллин/клавуланат (59) Изониазид/рифампицин/пиразинамид (18) Изониазид (9) Эритромицин (6) Тровафлоксацин (5)
Galan M.V., et al., (2005) [52]	Ретроспективное когортное в 1993–2002 гг., 1 центр, США. Острый лекарственный гепатит в амбулаторных условиях	32	Амоксициллин/клавуланат (4) Миноциклин (4) Нитрофурантоин (3)
Bjornsson E., et al., (2005) [53]	Ретроспективное когортное в 1966–2002 гг., многоцентровое, Швеция. Случаи острого ЛПП с летальным исходом	103	Флуклоксациллин (7) Ко-тримоксазол (6) Ципрофлоксацин (3) Сульфаниламиды (3)
De Abajo F.J., et al., (2004) [54]	Ретроспективное «случай–контроль», в 1994–1999 гг. Случаи острого ЛПП в Великобритании	128	Амоксициллин/клавуланат (13) Тетрациклин (6) Флуклоксациллин (4) Эритромицин (4)
Sgro C., et al., (2002) [41]	Проспективное когортное в 1997–2000 гг., Франция. Случаи острого ЛПП в амбулаторных условиях и в стационарах	34	Амоксициллин/клавуланат (4)
Russo M.W., et al., (2004) [56]	Ретроспективное когортное в 1990–2002 гг. Случаи острого ЛПП, потребовавшие трансплантации	270	Изониазид (24) Нитрофурантоин (7)

Гепатотоксические реакции также характерны для тетрациклинов (особенно тетрациклина и миноциклина). Показано, что тетрациклин подавляет митохондриальное окисление жирных кислот, что приводит к микровезикулярному стеатозу печени. При применении миноциклина могут возникать 2 вида идиосинкратических реакций: немедленная (эозинофилия, дерматит, повышение трансаминаз) и поздняя – аутоиммунный гепатит с волчаночно-подобным синдромом [47]. Терапия доксициклином обычно не сопровождается выраженными гепатотоксическими реакциями [67].

Сульфаниламиды и триметоприм могут вызывать холестаза и некрозы гепатоцитов [47]. В исследовании J.L. Carson с соавт. соотношение шансов развития ЛПП при терапии сульфаниламидами составило 11,4; при этом число случаев ЛПП в расчете на 1 млн пациентов, получивших 10-дневный курс лечения препаратами данной группы, достигало 4,8 [68]. Случаи гепатотоксичности зарегистрированы не только при применении ко-тримоксазола в высоких дозах у ВИЧ-инфицированных боль-

ных, но и при использовании данного препарата для лечения инфекций мочевыводящих путей в амбулаторной практике [47]. Явления холестатического гепатита, а в ряде случаев и тяжелого аутоиммунного хронического гепатита зарегистрированы также при применении нитрофурантоина. Гепатотоксичность нитрофурантоина встречается примерно в 0,0003% случаев, обычно при длительном (>10 дней) применении препарата и в большинстве случаев является обратимой после отмены терапии [47].

Данные о гепатотоксичности фторхинолонов достаточно противоречивы. В заключении Комитета по лекарственным средствам Медицинской ассоциации Германии от 2002 года указано, что частота НЛР со стороны печени составляет 21,9% для ципрофлоксацина, 18,2% для левофлоксацина и только 9,2% для моксифлоксацина (который на тот момент применялся в клинической практике всего 3 года) [69]. Считается, что тяжелые поражения печени возникают крайне редко (<1 случая на 100 000 назначений) при применении ципрофлоксацина и

Таблица 9. Патогенез и формы гепатотоксичности при применении различных АБП [47]

Группа АБП или препарат	Патогенез и формы гепатотоксических реакций
Пенициллины	
Амоксициллин/клавуланат	Холестаза → гепатит, редко дуктопения, при наличии антигенов НЛA-II → иммунологическая идиосинкразия, реакции гиперчувствительности в 30–40% случаев
Антистафилококковые пенициллины (оксациллин)	Холестатический гепатит, дуктопения (10–30%) → цирроз печени
Макролиды	
Эритромицин, Кларитромицин	Холестатический гепатит, дуктопения, реакции гиперчувствительности, истинная гепатотоксичность
Тетрациклины	
Тетрациклин	Подавление митохондриального окисления жирных кислот, микровезикулярный стеатоз
Миноциклин	Реакции гиперчувствительности; аутоиммунный гепатит I типа
Сульфаниламиды	Холестаза (умеренный, воспалительный), гепатоцеллюлярные некрозы, хронический гепатит, полиморфизм N-ацетилтрансферазы → образование токсичного промежуточного метаболита → непосредственное гепатотоксическое действие или поражение печени в результате иммуноаллергических реакций
Фторхинолоны	Гепатоцеллюлярные некрозы, холестатический гепатит, иммуноаллергические реакции
Нитрофурантоин	Гепатоцеллюлярный некроз, острый холестаза, фиброз, цирроз печени, аутоиммунный гепатит I типа

левофлоксацина. В то же время в Краткой характеристике лекарственного препарата «Авелокс» [70], которая утверждена в Европейских странах, указано, что в очень редких случаях (<1/10 000 назначений) при терапии моксифлоксацином может развиваться фульминантный гепатит, приводящий к печеночной недостаточности, возможно с летальным исходом. Кроме того, при применении препарата могут отмечаться: повышение трансаминаз печени ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); повышение ЛДГ, ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубина ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); желтуха и холестатический гепатит ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) [70].

В целом, частоту гепатотоксических реакций, так же как и других НЛР, оценить крайне сложно, поэтому различные исследования могут давать весьма противоречивые результаты. Данные об относительном риске гепатотоксичности различных АБП, полученные в исследовании типа «случай-контроль», приведены в табл. 10 [54].

Частота гепатотоксических реакций АБП (число случаев на 100 000 назначений), рассчитанная экспертами Австрийского общества по инфекционным болезням на основании результатов клинических исследований и анализа спонтанных сообщений о НЛР, представлена на рисунке [47]. Для сравнения на рисунке также указана частота гиперчувствительности и анафилактических реакций на пенициллин и риск развития сепсиса при применении пробиотиков [47].

Необходимо отметить, что при назначении терапии, особенно в амбулаторной практике, врачи склонны недооценивать риск гепатотоксических реакций. Более внимательное отношение врачей к проблеме гепатотоксичности АБП будет, несомненно, способствовать повышению безопасности антибактериальной терапии.

**Нефротоксичность.** Нефротоксичность – хорошо известная НЛР аминогликозидов, ванкомицина, полимиксина и амфотерицина В. В амбулаторной практике явления нефротоксичности на фоне терапии АБП обычно остаются незамеченными, хотя препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, рифампицин и ряд других могут приводить к развитию острого интерстициального нефрита. Поражение почек в данном случае обычно является одним из проявлений системной реакции гиперчувствительности и обратимо после отмены терапии [71].

**Нейротоксичность.** Нейротоксические реакции при терапии АБП встречаются в 1–2% случаев и проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушениями сна, парестезиями, редко – судорогами и психическими расстройствами. Серьезные нейротоксические реакции пенициллинов и цефалоспоринов (судороги) отмечаются обычно при парентеральном введении высоких доз АБП, особенно у пациентов пожилого возраста, с почечной недостаточностью, при наличии поражения центральной нервной системы инфекционного,

Таблица 10. Относительный риск (ОР) гепатотоксичности при применении АБП [54]

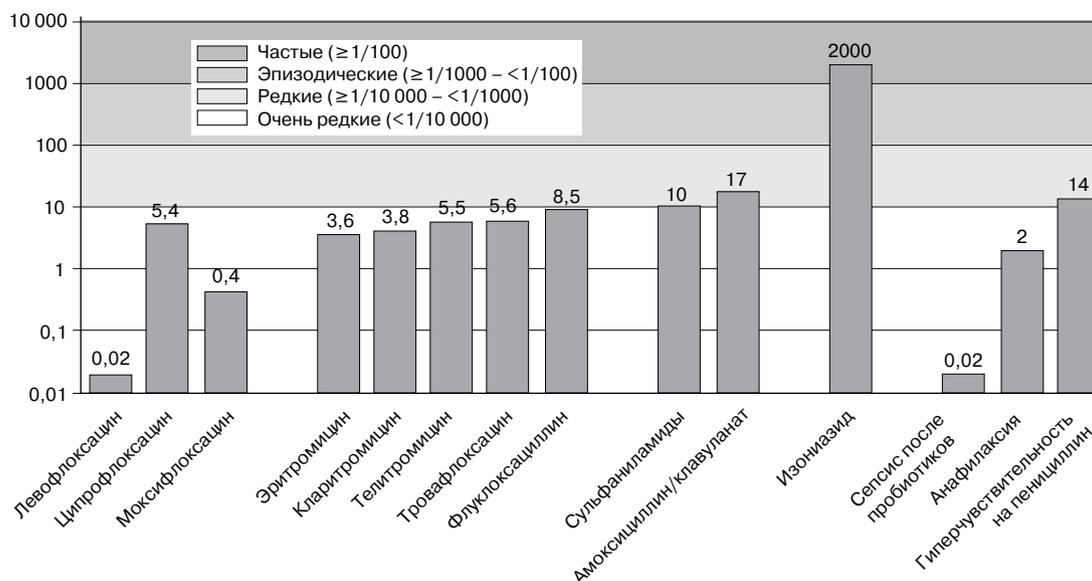
Группа АБП или препарат	Скорректированное значение ОР (95% ДИ)
Амоксициллин/клавуланат	94,8 (27,8–323,0)
Флуоксациллин	17,7 (4,4–71,0)
Тетрациклин	6,2 (2,4–15,8)
Кларитромицин	6,1 (0,8–45,9)
Эритромицин	5,3 (1,4–19,9)
Триметоприм	2,9 (0,6–14,1)
Амоксициллин	1,7 (0,6–4,8)
Цефалоспорины	1,5 (0,3–8,1)

сосудистого или травматического генеза. У стационарных больных также хорошо известна нейротоксичность аминогликозидов (ототоксичность и вестибулотоксичность, нервно-мышечная блокада), ванкомицина, полимиксина, амфотерицина В. В амбулаторной практике основное значение имеет потенциальная нейротоксичность фторхинолонов. Нейротоксические реакции также возможны при терапии метронидазолом, тетрациклинами (синдром псевдоопухоли мозга), сульфаниламидами и изониазидом.

Частота возникновения судорог при терапии фторхинолонами значительно меньше, чем при применении бета-лактамов, и составляет <1% [35]. В большинстве случаев нейротоксичность фторхинолонов проявляется головной болью, головокружением и сонливостью. Описаны также более серьезные нервно-психические расстройства на

фоне терапии фторхинолонами (возбуждение, спутанность сознания, делирий или психоз) [3]. Нейротоксические реакции, в частности, были отмечены при применении ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина [3, 35]. Наиболее высокая частота нейротоксических реакций (до 70%) была отмечена для флероксацина, в связи с чем данный препарат был изъят с рынка [35]. Механизм нейротоксического действия фторхинолонов вероятнее всего обусловлен воздействием этих АБП на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС). Среди фторхинолонов, широко применяющихся в клинической практике, наибольшей нейротоксичностью, по всей видимости, обладает ципрофлоксацин, частота НЛР со стороны ЦНС при терапии левофлоксацином и моксифлоксацином ниже [35].

Кроме того, при назначении АБП в амбулаторной практике следует помнить о возможности психических расстройств, индуцированных АБП. В исследовании А. Abouesh с соавт. [72] были проанализированы случаи сообщений о психических расстройствах (маниях) на фоне приема АБП по данным MEDLINE, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США. Среди 21 опубликованного сообщения 13 случаев было связано с терапией изониазидом, 6 – с кларитромицином и по 1 случаю – с эритромицином и амоксициллином. По данным ВОЗ, из 82 случаев 23 (27,6%) возникли на фоне терапии кларитромицином, 12 (14,4%) – ципрофлоксацином и 10 (12%) – офлоксацином. Еще 15 эпи-



Гепатотоксические реакции различных АБП в расчете на 100 000 назначений [47]

зодов были зарегистрированы на фоне лечения ко-тримоксазолом, метронидазолом и эритромицином. По информации FDA нервно-психические расстройства чаще всего отмечались при назначении кларитромицина и ципрофлоксацина [72].

**Кардиотоксичность.** В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии. В доклинических и клинических исследованиях, а также на этапе пострегистрационного наблюдения проводятся дополнительные тесты для выявления потенциальной кардиотоксичности ЛС, в том числе новых АБП. К числу наиболее серьезных проявлений кардиотоксичности относят удлинение интервала QT и развитие аритмий (например, пируэтной желудочковой тахикардии *Torsade-de-Pointes* – TdP) на фоне приема ЛС. Эти НЛР могут развиваться не только на фоне применения кардиологических препаратов (в частности, некоторых антиаритмиков и  $\beta$ -блокаторов), но и при терапии ЛС других групп (антигистаминными препаратами, антидепрессантами, нейролептиками, некоторыми вазодилататорами, антимикробными препаратами) [73].

Среди антимикробных препаратов удлинение интервала QT и развитие аритмии чаще других вызывают фторхинолоны, макролиды (эритромицин) и противогрибковые препараты (в частности флуконазол и вориконазол) [74]. По данным Системы сообщений о нежелательных явлениях FDA США (Adverse Event Reporting System – AERS) за 5-летний период (с января 2004 г. по декабрь 2008 г.) было зарегистрировано 374 случая развития TdP на фоне применения антимикробных препаратов, среди которых было 28 АБП, 8 противогрибковых препаратов, 1 препарат для лечения лепры и 26 противовирусных препаратов [74]. Наиболее часто случаи развития пируэтной желудочковой тахикардии регистрировались при использовании левофлоксацина (55), флуконазола (47), моксифлоксацина (37) и вориконазола (17). Следует отметить, что TdP может развиваться на фоне применения самых разных классов АБП: макролидов, линезолида, пиперациллина/тазобактама, цефтриаксона, метронидазола, триметоприма/сульфаметоксазола и др. Однако наиболее часто удлинение интервала QT возникает при применении эритромицина, кларитромицина и фторхинолонов [75].

Фторхинолоны нередко вызывают развитие сердечных аритмий, а удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как групповое свойство фторхинолонов [76]. Грепафлоксацин был отозван с фармацевтического рынка компанией-производителем на основании 3 сообщений

о развитии сердечной аритмии по типу TdP без летального исхода и 7 сообщений о случаях смерти вследствие сердечных нарушений, связь которых с препаратом расценивалась как возможная [76, 77]. В экспериментах на животных при быстром внутривенном введении все исследованные фторхинолоны вызывали удлинение интервала QT, однако данный эффект разных фторхинолонов существенно различается [78, 79]. Наиболее выраженный отрицательный эффект на проводящую систему сердца оказывает спарфлоксацин; клинические проявления кардиотоксичности также регистрировались при применении левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина.

Что касается группы макролидов, то за период с 1970 по 1996 г. FDA было зарегистрировано 346 случаев сердечных аритмий, связанных с применением эритромицина, из них у 49 пациентов возникли жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия, TdP, трепетание желудочков) и/или летальный исход [73]. В экспериментах на крысах наиболее выраженный аритмогенный потенциал был выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени – у азитромицина и рокситромицина [80].

По данным литературы и клинических исследований, азитромицин потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии азитромицином ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов и ряда других лекарственных средств.

В проспективном исследовании у 47 пациентов в возрасте от 19 до 77 лет было изучено влияние азитромицина на удлинение интервала QT [81]. Азитромицин назначался для лечения мигрирующей эритемы в течение 5 дней (общая доза препарата – 3 г). Пациенты до данного случая заболевания были здоровы и не получали совместно с азитромицином сопутствующей терапии. Всем участникам исследования ЭКГ выполнялась до лечения и через 7 и 14 дней после начала терапии азитромицином. Всего было проанализировано 141 ЭКГ. По сравнению с исходными данными азитромицин вызвал минимальное удлинение интервала – на 6–13 мс через 7–14 дней после начала применения препарата (при среднем исходном показателе 406 мс). У некоторых пациентов до лечения отмечалось удлинение интервала QT (превышение верхней границы нормы >440 мс), которое сохранялось после лечения, однако ни у одного пациента (как с нормальным, так и с удлинённым значением QT до лечения) не наблюдалось развития аритмии [81].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что при использовании стандартного курса азитромицина может незначительно увеличиваться интервал QT без развития клинических последствий. Всего в базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE имеется 6 сообщений о развитии случаев развития аритмий на фоне монотерапии азитромицином [82–86], один случай жизнеугрожающей брадиаритмии возник у 9-месячного ребенка после передозировки препарата (ошибочного назначения в дозе 50 мг/кг) [87].

Следует помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением АБП, возникали у пациентов с множественными факторами риска (лекарственные взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующая патология сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [75].

**Гематологические реакции.** Гематологические реакции при применении АБП в амбулаторной практике отмечаются относительно редко (менее чем у 1% пациентов), однако могут приводить к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода. На фоне антибактериальной терапии могут отмечаться случаи нейтропении, агранулоцитоза, апластической или гемолитической анемии, тромбоцитопении, эозинофилии. Патогенез гематологических реакций при применении АБП может быть различным и включать как непосредственное токсическое действие на клетки кроветворной системы, так и аутоиммунные процессы (гемолитическая анемия) и гиперчувствительность (эозинофилия) [88].

В исследовании типа «случай-контроль», выполненном в Испании, за 4-летний период было выявлено 122 случая серьезных гематологических реакций при применении АБП: 70 случаев нейтропении (из них 7 агранулоцитоза), 26 случаев тромбоцитопении, 12 случаев гемолитической анемии, 9 – панцитопении и 5 – апластической анемии [89]. Общая частота гематотоксичности составила 3,3 случая на 100 000 пациентов. Назначение любого АБП сопровождалось повышением относительного риска гематологических реакций в 4,4 раза, а в случае применения АБП различных классов этот показатель достигал 29,1. Относительный риск гематотоксичности при применении отдельных классов АБП приведен в табл. 11.

В проведенном ранее крупномасштабном эпидемиологическом исследовании причин агранулоцитоза и апластической анемии было показано, что развитие этих серьезных НЛР может быть связано

с применением ко-тримоксазола и бета-лактамов [90]. В нашей стране серьезный риск необратимых гематологических реакций связан, прежде всего, с продолжающимся применением хлорамфеникола в амбулаторной практике, в том числе и при самолечении [91].

### Профиль безопасности отдельных АБП, применяемых в амбулаторной практике

**Пенициллины и цефалоспорины.** Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат очень широко применяются для лечения *инфекций дыхательных путей* (ИДП). Следует отметить, что НЛР, возникающие при применении амоксициллина и АМК, в значительной степени различаются [64]. Частота кожных реакций (кроме синдрома Стивенса–Джонсона, который чаще возникает при применении АМК) выше при использовании амоксициллина, в то время как желудочно-кишечные расстройства, поражения печени и гематологические реакции чаще регистрируются при применении АМК [64]. Частота сообщений о развитии гепатита при применении АМК в 9 раз выше, чем при использовании амоксициллина [64]. В 7-летнем эпидемиологическом исследовании (1986–1992 гг.) амоксициллин и АМК также продемонстрировали разные профили безопасности. Частота НЛР со стороны ЖКТ была выше при использовании АМК по сравнению с амоксициллином (отношение шансов [ОШ] 2,36, 95% ДИ 1,58–3,57), в то время как кожные реакции были менее распространены у пациентов, получавших АМК (ОШ 0,46, 95% ДИ 0,33–0,65). Однако в исследовании L. Naldi с соавт. была установлена сопоставимая частота развития кожных реакций при применении амоксициллина и АМК (49,6 и 42,4 сообщений в расчете на DDD на 1 000 человек в день соответственно) [23].

В когорте, включавшей 650 детей в Северной Франции, которые получали антибиотики амбулаторно, лечение амоксициллином приводило к статистически достоверно более высокой частоте развития ААД (23%) по сравнению со всеми другими классами АБП, включая пенициллины (3–11%), цефалоспорины (9%), макролиды (8%) и ко-тримоксазол (6%) [92].

Цефалоспорины, в целом, отличаются хорошей переносимостью; наиболее частыми НЛР являются желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота и рвота) [93]. Более серьезные НЛР могут развиваться на фоне терапии парентеральными цефалоспоридами III поколения и включают гипокоагуляцию и кровотечения, тромбоцитопению, реакции гиперчувствительности, иммуноопосредованные гематологические реакции, серьезные поражения

Таблица 11. Относительный риск гематологических реакций при применении АБП [89]

Группа АБП	Число случаев (n=122)	Число контролей (n=2000)	ОР	95% ДИ
Цефалоспорины	4	6	13,8	3,6–52,6
Макролиды	0	19	0,0	0,0–5,5
Пенициллины	8	71	3,1	1,4–7,0
Фторхинолоны	0	1	0,0	0,0–105,6
Сульфаниламиды	3	10	7,6	2,0–29,2
Тетрациклины	3	32	2,6	0,7–8,8

ЖКТ (например, псевдомембранозный колит), гепатотоксичность и воздействие на желчевыводящую систему, суперинфекции, нефротоксичность, нейротоксичность и дисульфирамоподобные реакции [94, 95].

Обычно в амбулаторных условиях для лечения ИДП используют пероральные цефалоспорины II–III поколений – цефутоксим аксетил, цефиксим и цефтибутен. Цефутоксим аксетил, в целом, хорошо переносится. Наиболее частыми НЛР являются тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, головокружение, кожные сыпи, которые обычно бывают транзиторными и легкой или средней степени выраженности. Реже отмечаются реакции гиперчувствительности, транзиторные гематологические реакции, ААД, а также легкие обратимые нарушения функции печени и почек [93].

Было показано, что пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим вызывает достаточно большое число НЛР. Так, независимо от принимаемой дозы цефиксима, примерно у 30% взрослых пациентов отмечаются желудочно-кишечные расстройства, из них 2% расцениваются как тяжелые и 20% – как среднетяжелые [93, 96]. Другие НЛР, такие как реакции гиперчувствительности и сывороточноподобные реакции возникают у <2% пациентов [93].

На фоне применения цефтибутена наиболее часто отмечались тошнота, головная боль и диарея. По данным постмаркетинговой наблюдательной программы, при лечении цефтибутеном были выявлены случаи психозов, афазии, желтухи, стула с примесью крови, токсического эпидермального некролиза и сывороточноподобных реакций [93].

**Макролиды.** По сравнению со «старым» макролидом эритромицином, для которого характерны выраженные нарушения со стороны ЖКТ у значительного числа пациентов, «новые» макролиды (такие как азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно лучшей переносимостью [97]. Недавно проведенные исследования азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией продемонстрировали, что наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и боль/дис-

комфорт в животе [98–100]. На фоне применения кларитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией чаще всего отмечались рвота, головокружение, боль в животе, диарея, головная боль и нарушение вкуса [101–104]. В целом, нарушения со стороны ЖКТ являются основными НЛР азитромицина (диарея – 3,6%, тошнота – 2,6%, боль в животе – 2,5%) и кларитромицина (тошнота – 3,8%, диарея – 3,0%, боль в животе – 1,9%), но отмечаются гораздо реже, чем при лечении эритромицином [105–107].

**Фторхинолоны.** Фторхинолоны, которые в настоящее время широко применяются в клинической практике (ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), в целом, хорошо переносятся, а большинство НЛР являются легкими или среднетяжелыми и купируются самостоятельно. Наиболее известные НЛР, характерные для фторхинолонов, включают поражения костно-мышечной системы (повреждения связок, боль в суставах и мышцах), а также нарушения со стороны ЦНС [108]. Редкие НЛР, регистрируемые при применении некоторых фторхинолонов (например аритмии, гепатотоксичность и дисгликемия), обычно возникают только у пациентов с факторами риска, а частота их возникновения в значительной степени варьирует для разных препаратов данного класса [35].

Тендинопатии являются хорошо известными НЛР, связанными с использованием фторхинолонов, при этом риск поражений связочного аппарата низкий у здоровых лиц и увеличивается у пациентов с нарушением функции почек. Чаще всего тендинопатии вызывают пefлоксацин и цiprofloксацин [109]. У 40% пациентов с тендинопатиями отмечаются разрывы сухожилий. Примерно 33% пациентов с тендинопатиями и половина больных с разрывами сухожилий на фоне лечения фторхинолонами также получали глюкокортикоиды, в большинстве случаев длительно [109].

Применение фторхинолонов также может приводить к нежелательным изменениям уровня глюкозы крови, при этом на фоне лечения может возникать как гипогликемия, так и гипергликемия [108]. При

сравнении частоты развития гипогликемии при применении гатифлоксацина и левофлоксацина оказалось, что риск возникновения гипогликемии в 2,81 раза выше при применении гатифлоксацина по сравнению с левофлоксацином [110]. Среди пациентов, получавших лечение в стационаре по поводу гипогликемии (n=788) или гипергликемии (n=470) и принимавших АБП в течение 30 дней до госпитализации, вероятность гипогликемии была в 4 раза выше, а гипергликемии – в 17 раз выше в случаях предшествующего применения гатифлоксацина в сравнении с другими АБП – макролидами (азитромицином, кларитромицином, эритромицином) или цефалоспоридами (цефуроксимом аксетилем или цефаклором) [111].

Фторхинолоны также могут повышать риск развития нарушений сердечного ритма. В исследовании, в котором проводилось сравнение макролидов и фторхинолонов в отношении риска развития желудочковых аритмий и остановки сердца, оказалось, что отношение шансов при предшествующем применении макролидов варьировало от 2,13 до 1,62, а для фторхинолонов – от 3,58 до 1,59 [112]. В ряде исследований было показано, что моксифлоксацин в большей степени удлиняет интервал QT в сравнении с левофлоксацином [70, 113–115].

Имеются сообщения о том, что фторхинолоны, хотя и редко, могут вызывать НЛР со стороны ЦНС, такие как судороги и психические расстройства. Возбуждающее действие на ЦНС (т.н. индикатор просудорожной активности) было обнаружено у всех фторхинолонов, однако его выраженность различается для разных препаратов [116].

### Заключение

Большинство АБП, применяемых в настоящее время для лечения внебольничных инфекций в амбулаторной практике, обладают благоприятным профилем безопасности и переносимости. В то же время даже при назначении хорошо известных препаратов, таких как ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат, нельзя забывать о возможности возникновения потенциально опасных НЛР. В большей степени к развитию серьезных НЛР предрасположены пациенты с факторами риска (пожилой возраст, сопутствующая патология, нарушения функции печени или почек и т.д.). У таких больных следует максимально ответственно подходить к выбору АБП в каждом конкретном случае, отдавая предпочтение наиболее безопасным препаратам.

### Литература

1. Budnitz D.S., Pollock D.A., Weidenbach K.N., et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006; 296:1858-66.
2. 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.
3. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:352-64.
4. Stahlmann R., Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs*. 1999; 58 (suppl 2):37-42.
5. Bartholow M. Top 200 Prescription Drugs of 2009. *Pharmacy Times*. May 11, 2010. <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2010/May2010/RxFocusTopDrugs-0510>.
6. IMS Health. IMS Health Reports U.S. Prescription Sales Grew 5.1 Percent in 2009, to \$300.3 Billion. Press release. IMS Health Web site. April 1, 2010.
7. White A.R., Kaye C., Poupard J., et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53 (Suppl 1):i3-20.
8. Bigby M., Jick S., Jick H., et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986; 256:3358-63.
9. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279:1200-5.
10. Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ*. 2004; 329:15-9.
11. Fiszenson-Albala F., Auzeur 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.
12. Kerr J.R. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*. 1994; 48:5-7.
13. Ahlstedt S. Penicillin allergy: can the incidence be reduced? *Allergy*. 1984; 39:151-64.
14. Lee C.E., Zembower T.R., Fotis M.A., et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med*. 2000; 160(18):2819-22.
15. Janeway C., Travers C., Walport M., et al. *Immunology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland; 2001.
16. Gruchalla R.S., Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med*. 2006; 354(6):601-9.

17. Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., et al. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998; 316:1295-8.
18. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Park B.K. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf*. 1994; 11:114-44.
19. Rudolph A.H., Price E.V. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. *JAMA* 1973; 223:499-501.
20. Neu H.C., Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Amoxicillin/Clavulanic Acid: a Review of its Efficacy in over 38,500 Patients from 1979 to 1992. *J Chemother* 1993; 5:67-93.
21. Thompson J.W., Jacobs R.F. Adverse effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Saf*. 1993; 9:132-42.
22. Norrby S.R. Side Effects of Cephalosporins. *Drugs* 1995; 34 (Suppl. 2):105-20.
23. Naldi L., Conforti A., Venegoni M., et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:839-46.
24. Mockenhaupt M., Schopf E. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 4, Cancun (Mexico): Proceedings of the XVIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Cancun, Mexico, 1997. P. 352-60.
25. Mahboob A., Haroon T.S. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:833-8.
26. van der Klauw M.M., Wilson J.H., Stricker B.H. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1355-63.
27. Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B. Thrombocytopenia induced by noncytotoxic drugs in Denmark 1968-91. *J Intern Med* 1996; 239:509-15.
28. Henry D.C., Nenad R.C., Irvani A., et al. Comparison of sparfloxacin and ciprofloxacin in the treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection in women. Sparfloxacin Multicenter Uncomplicated Urinary Tract Infection Study Group. *Clin Ther* 1999; 21:966-81.
29. Araújo L., Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(27):2840-62.
30. Demoly P., Benahmed S., Valembois M., et al. Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature. *Presse Med*. 2000; 29(6):321-6.
31. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2 (4):421-9.
32. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2000; 22 (3):237-49.
33. Nassar N.N., Gregg C.R. Esophageal Infections. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 1998; 1 (1):56-63.
34. Mahon B.E., Rosenman M.B., Kleiman M.B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr*. 2001; 139 (3):380-4.
35. Owens R.C.Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (Suppl. 2): S144-57.
36. Salvo F., De Sarro A., Caputi A.P., Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8 (1):111-8.
37. Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998; 27 (4):702-10.
38. Peeters T.L., Matthys G., Depootere I., et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989; 257:470-74.
39. Caron F., Bouaniche M., Delatour F., et al. B. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1796-800.
40. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15:573-81.
41. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451-55.
42. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:135-43.
43. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm* 2007; 4:895-910.
44. Polson J.E. Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clin Liver Dis* 2007; 11:549-561vi.
45. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M., et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935-52.
46. Steele M.A., Burk R.F., DesPrez R.M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99:465-71.
47. Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical. *Infection*. 2010; 38 (1):3-11.
48. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (10):1135-51.
49. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(1):3-13.
50. De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (8):1187-95.
51. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129:512-21.
52. Galan M.V., Potts J.A., Silverman A.L., Gordon S.C. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:64-7.
53. Björnsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40 (9):1095-101.
54. de Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1):71-80.
56. Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R., et al. Liver trans-

- plantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10:1018-23.
57. Larrey D., Vial T., Micaleff A., et al. Hepatitis associated with amoxicillin/clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33:368-71.
58. Hussaini S.H., O'Brien C.S., Despott E.J., Dalton H.R. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:15-20.
59. Lucena M.I., Andrade R.J., Fernandez M.C., et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006; 44:850-6.
60. Richardet J.P., Mallat A., Zafrani E.S., et al. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1997-2000.
61. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117:1181-6.
62. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res* 2001; 6:139-49.
63. García Rodríguez L.A., Stricker B.H., Zimmerman H.J. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156:1327-32.
64. Salvo F., Polimeni G., Moretti U., et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:121-6.
65. Brinker A.D., Wassel R.T., Lyndly J., et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* 2009; 49:250-7.
66. Ross D.B. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med* 2007; 356:1601-4.
67. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7 (5):571-7.
68. Carson J.L., Strom B.L., Duff A., et al. Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. *Ann Intern Med* 1993; 119:576-83.
69. Drug Committee of the German Medical Association: hepatotoxicity of fluoroquinolones. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; A 3490.
70. Avelox 400 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. [http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11841/SPC/Avelox\\_400\\_mg\\_film-coated\\_tablets/](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11841/SPC/Avelox_400_mg_film-coated_tablets/).
71. Guo X., Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69 (4):289-90.
72. Abouesh A., Stone C., Hobbs W.R. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22 (1):71-81.
73. Meyer F.P., Geller J.C. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka. Rardiotoxizität von Arzneimitteln. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2004.
74. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):303-14.
75. Simkó J., Csilek A., Karázi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun;36(3):194-206.
76. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ*, 2001; 322:46.
77. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf*, 1999; 21:407-21.
78. Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother*, 2000; 45:557-9.
79. Conder M.L., Lawrence J.H., Levesque P.C., Blonar M.A. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation (abstr.). Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17–20, 2000. Washington, DC : American Society for Microbiology, 2000:474.
80. Ohtani H., Taninaka C., Hanada E., et al. Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin. *Chemotherapy* 2000; 44:2630-7.
81. Strle F., Maraspin V. Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? *Wien Klin Wochenschr*. 2002; 114(10-11):396-9.
82. Santos N., Oliveira M., Galrinho A., et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(1):139-42.
83. Huang B.H., Wu C.H., Hsia C.P., Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30(12):1579-82.
84. Kezerashvili A., Khattak H., Barsky A., et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007; 18(3):243-6.
85. Russo V., Puzio G., Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed*. 2006; 77(1):30-2.
86. Matsunaga N., Oki Y., Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J*. 2003; 116(1185):U666.
87. Tilelli J.A., Smith K.M., Pettignano R. Life-threatening bradyarrhythmia after massive azithromycin overdose. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(1):147-50.
88. Patton W.N., Duffull S.B. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. Incidence, pathogenesis, management and avoidance. *Drug Saf* 1994; 11(6):445-62.
89. Huerta C., García Rodríguez L.A. Risk of clinical blood dyscrasia in a cohort of antibiotic users. *Pharmacotherapy*. 2002; 22 (5):630-6.
90. Rawson N.S., Harding S.R., Malcom E., Lueck L. Hospitalization for aplastic anemia and agranulocytosis in Saskatchewan: incidence and association with ante-

- cedent prescription drug use. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (12):1343-55.
91. Фокин А.А. Оптимизация мониторинга потребления антимикробных препаратов для системного применения на региональном уровне. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 2010. <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/aref/aref-fokin.pdf>
  92. Turck D., Bernet J.P., Marx J., et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37:22-6.
  93. Mitropoulos I.F., Rotschafer J.C., Rodvold K.A. Adverse events associated with the use of oral cephalosporins/cephems. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57(suppl 3):67S-76S.
  94. Fekety F.R. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med.* 1990; 88:38S-44S.
  95. Neu H.C. Third generation cephalosporins: safety profiles after 10 years of clinical use. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30:396-403.
  96. Suprax [prescribing information]. Baltimore, MD: Lupin Pharmaceuticals Inc; 2003.
  97. Klein J.O. History of macrolide use in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16:427-31.
  98. Yanagihara K., Izumikawa K., Higa F., et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med.* 2009; 48:527-35.
  99. Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R., et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother.* 2008; 20:77-86.
  100. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M., et al. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother.* 2005; 17:636-42.
  101. Snyman J.R., Schoeman H.S., Grobusch M.P., et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009; 29:265-74.
  102. Lee P.I., Wu M.H., Huang L.M., et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 41:54-61.
  103. Bonvehi P., Weber K., Busman T., et al. Comparison of clarithromycin and amoxicillin/clavulanic acid for community-acquired pneumonia in an era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Drug Investig.* 2003; 23:491-501.
  104. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R., et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54:515-23.
  105. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med.* 1991; 91:40S-45S.
  106. Whitman M.S., Tunkel A.R. Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13:357-68.
  107. Guay D.R., Patterson D.R., Seipman N., et al. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf.* 1993; 8:350-64.
  108. Lode H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *Am J Med.* 2010; 123(4 Suppl):S26-38.
  109. Khaliq Y., Zhanel G.G. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:1404-10.
  110. Graumlich J.F., Habis S., Avelino R.R., et al. Hypoglycemia in inpatients after gatifloxacin or levofloxacin therapy: nested case-control study. *Pharmacotherapy.* 2005; 25:1296-302.
  111. Park-Wyllie L.Y., Juurlink D.N., Kopp A., et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006; 354:1352-61.
  112. Zambon A., Polo F.H., Contiero P., Corrao G. Effect of macrolide and fluoroquinolone antibacterials on the risk of ventricular arrhythmia and cardiac arrest: an observational study in Italy using case-control, case-crossover and case-time-control designs. *Drug Saf.* 2009; 32:159-67.
  113. Morganroth J., Dimarco J.P., Anzueto A., et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2005; 128:3398-406.
  114. Samaha F.F. QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med.* 1999; 107:528-9.
  115. Akita M., Shibasaki Y., Izumi M., et al. Comparative assessment of prurifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia. *J Toxicol Sci.* 2004; 29:63-71.
  116. Schmuck G., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:1831-6.