

В.М. Давыдова, Г.Ш. Мансурова

Казанская государственная медицинская академия

Эффективность и безопасность лекарственных препаратов в педиатрической практике

В статье представлены данные о частоте и характере нежелательных лекарственных реакций (НЛР), классификации и механизмах развития побочного действия лекарственных средств: НЛР прогнозируемое и непредсказуемые (непереносимость, идиосинкразия, аллергические реакции). Приводятся наиболее частые НЛР на применение антибиотиков и жаропонижающих средств, широко используемых в педиатрической практике. Даны рекомендации по диагностике и профилактике НЛР, клинические критерии аллергических реакций на лекарства.

Efficacy and safety of drugs in the pediatric

The article presents data on the frequency and nature of adverse drug reactions (ADRs), the classification and mechanisms of adverse drug reactions: predictable and unpredictable adverse reactions (intolerance, idiosyncrasy, allergic reaction). The most frequent adverse reactions to the use of antibiotics and antipyretics, widely used in pediatric practice and the recommendations for the diagnosis and prevention of adverse reactions, the clinical criteria for allergic drug reactions are given.

Многообразие лекарственных препаратов на сегодняшнем фармацевтическом рынке выдвигает проблему выбора оптимального лекарственного средства (ЛС) для конкретного заболевания и даже конкретного больного. Задача значительно усложняется при назначении лекарств ребенку. Нельзя действовать весьма примитивным образом, обращаясь к дешевым или, наоборот, самым дорогим и модным ЛС. Сегодня для того, чтобы назначить рациональную терапию, необходимо использовать целый ряд критериев и, прежде всего, должна быть оценка ЛС с точки зрения соотношения «Эффективность / безопасность». По данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 года, более 50% лекарств назначается в педиатрии нерационально, т.е. более чем половина детей лечится неправильно. При этом каждая десятая детская госпитализация в России сопряжена с побочным действием лекарственных средств [1].

Педиатрам обязательно нужно знать, что из представленных и широко рекламируемых в средствах массовой информации препаратов, является безопасным ЛС, что зарегистрировано как таковое и может быть рекомендовано к применению у детей. Необходима достоверная информация о ЛС. Источником такой информации являются монографии, подготовленные Союзом педиатров России: «Рациональная фармакотерапия детского возраста», 2007, «Ребенок и лекарство», 2008; «Педиатрия. Национальное руководство», 2009. Союз педиатров России рекомендует проверку регистрации ЛС как по международным непатентованным, так и по торговым наименованиям осуществлять на сервере «Обращение лекарственных средств» (www.regmed.ru).

До конца 70-х годов прошлого столетия к назначению детям ЛС относились очень упрощенно, рассматривая ребенка как уменьшенную модель взрослого человека, и в зависимости от того, как мал был ребенок, снижали дозу ЛС. Так, новорожденным назначали 1/24 часть дозы взрослого, а детям — 1/8-1/4 часть дозы в зависимости от возраста. Развитие науки (возрастной физиологии, молекулярной биологии, иммунохимии и генетики), бурное развитие педиатрии в последние десятилетия прошлого века позволили по-новому оценить проблему фармакотерапии в

педиатрии. В настоящее время стало очевидно, что если организм взрослого представляет собой саморегулирующуюся биологическую систему со стабильной активностью большинства органов и систем, кардинальной характеристикой детского организма является постоянное изменение физиологических процессов. Более того, каждая из систем жизнеобеспечения имеет в своем постнатальном развитии несколько критических периодов, связанных или с периодом максимального роста, или со становлением функции, или и с тем, и с другим процессом одновременно [2]. Например, критическим периодом для сердечно-сосудистой системы ребенка является возраст от 10 до 15 лет, а для эндокринной – первая неделя жизни и период от 13 до 18 лет, для дыхательной системы – первые 18 месяцев жизни. Но в целом наиболее интенсивные изменения важнейших органов и систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, приходится на период первых трех лет жизни. Они наиболее значимы в первый год жизни, подвержены наибольшему изменению в первый месяц жизни, а в неонатальном периоде – в первые 6-суток жизни, причем каждые сутки этого периода имеют свои характеристики гомеостаза.

Наряду с хронологическим возрастом огромную роль играет гестационный возраст. Степень недоношенности способна оказывать влияние на эффект вводимых ЛС, на возможность и характер побочных проявлений.

Естественно, на взрослых и детей лекарства могут действовать по-разному: у детей раннего возраста снижена скорость обмена веществ, гематоэнцефалический барьер головного мозга более проницаем, особенно у младенцев, печень и почки находятся в стадии развития, вследствие чего лекарства из организма выводятся быстрее. Детям первых двух лет жизни часто требуется даже более высокие дозы препаратов, чем взрослым. Некоторые составляющие ЛС могут иметь токсическое влияние – чем меньше ребенок, тем больше вероятность возникновения побочных эффектов. Нежелательные реакции у детей могут проявляться не сразу, а на более поздних стадиях роста и созревания. Неблагоприятное влияние ЛС в детском возрасте может быть связано с их биологическим действием на развитие органов и систем. Например, длительное применение кортикостероидных гормонов может сопровождаться не только язвой желудка или гипокалиемией, но и остеопорозом, а также замедлением роста. Побочные действия неисследованных лекарств могут быть непредсказуемыми.

Из всего многообразия постоянно меняющихся физиологических процессов растущего и развивающегося организма ребенка наибольшее воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов оказывают характер и интенсивность абсорбции препарата, тесно связанная с особенностями ЖКТ ребенка при приеме препарата внутрь, а при парентеральном введении с характеристиками гемодинамики и метаболизма организма:

- объем экстрацеллюлярной жидкости, зависящий от возраста ребенка;
- концентрация белков в плазме крови;
- уровень активности ферментных систем, тесно связанный с возрастом и степенью зрелости организма ребенка;
- функциональная зрелость органов выведения, прежде всего почек и печени.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у детей позволили обосновать особый методический подход к выбору и дозированию ЛС в педиатрии. Первая фаза исследования проводится на взрослых волонтерах, первое клиническое испытание в педиатрии – среди

пациентов в 10-12-ти летнем возрасте, следующий этап — в возрасте детей 2-4 лет в виде детских форм, последний этап – у новорожденных и беременных – только при абсолютно доказанной безопасности ЛС.

Широкомасштабные исследования эффективности и безопасности ЛС проводятся и после регистрации ЛС с внесением ограничений на их использование и даже отзывом с фармацевтического рынка. Так, были получены данные о том, что ацетилсалициловая кислота («Аспирин») при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием токсической энцефалопатии и жировой дегенерацией печени и головного мозга (синдром Рея); применение нимесулида («Найз») в качестве жаропонижающего — развитием токсического гепатита; применение эритромицина и азитромицина может сопровождаться прокинетическим действием (развитием пилоростеноза у новорожденных); появились сообщения о гепатотоксичности азитромицина и фторхинолонов.

Несомненно, уменьшить риск побочных реакций ЛС может постоянный мониторинг концентрации их в плазме крови, особенно тех ЛС терапевтическая и токсическая концентрации которых очень близки: аминогликозиды, антиаритмические препараты, теофиллин, антиконвульсанты. Оказалось, что в постоянном мониторинге нуждаются пациенты, получающие даже, казалось бы, такие обыденные вещи, как витаминно-минеральные комплексы. Именно у многих минералов необычайно близки границы терапевтической и токсической концентраций. В условиях отсутствия слежения за концентрацией в крови того или иного минерала можно навредить больному. К сожалению, большинство педиатрических учреждений России не готовы к мониторингу ЛС.

В целом по России регистрация нежелательных лекарственных реакций проводится недостаточно. Исходя из мировой практики, число зарегистрированных случаев значительно (в 10-15 раз) отстает от ожидаемых. Это связано с целым рядом причин, в частности – с недостатком знаний и настороженности врачей в отношении нежелательных реакций ЛС, сложностью доказательства связи нежелательной лекарственной реакции с применением ЛС, недостаточным учетом ввиду отсутствия времени, желания, боязни расследования.

Побочное действие лекарственных препаратов, по современной терминологии – нежелательные лекарственные реакции (НЛР), определяют как вредные и непреднамеренные эффекты, возникающие вследствие применения того или иного лекарственного средства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения или диагностики. НЛР отмечаются у 4-40% взрослых пациентов, принимающих ЛС, что составляет 2-3% от общей популяции; в структуре летальности они занимают 4-6 место среди госпитализированных пациентов [4]. Нежелательные явления при использовании лекарств у детей более редки, чем у взрослых. Большинство побочных явлений в детской популяции обусловлено действием популярных лекарственных средств (антибиотики, жаропонижающие ЛС, вакцины). Среди наиболее частых проявлений побочных реакций регистрируются поражения желудочно-кишечного тракта – 30-70%, нервной системы – 20%, обменные нарушения – 17,5%. Аллергические реакции встречаются в 3 раза чаще, чем у взрослых. Побочные реакции служат причиной прекращения терапии у 50% пациентов и требуют лечения в трети случаев (5). С увеличением числа одновременно вводимых лекарств частота развития побочных явлений возрастает, что нередко наблюдается при патологии, требующей применения нескольких средств и длительных курсов лечения (злокачественные новообразования, сердечные, психические заболевания, некоторые инфекции). Риск нежелательных реакций возрастает при использовании нелегализованных и назначаемых не по строгим показаниям лекарств. При назначении таких средств побочные реакции регистрируются в 6% случаев, по сравнению с 3,9% при правильном применении.

Существует несколько подходов к классификации НЛР.

1. По патогенезу:
 - · фармакодинамические (бронхоспазм при приеме β -адреноблокаторов);
 - · токсические (ото- и нефротоксичность аминогликозидов);
 - · аллергические, псевдо-аллергические, идиосинкратические;
 - · вторичные (суперинфекция при приеме антибиотиков;
 - · синдром отмены (клонидин);
 - · вызванные лекарственным взаимодействием;
 - · реакции, связанные с психической или физиологической зависимостью.
1. По степени тяжести НЛР:
 - · Легкие: не требуют применения антидотов, специальной терапии или продолжительного стационарного лечения;
 - · Среднетяжелые: необходима смена режима терапии, хотя и не обязательно с отменой препарата, увеличение сроков госпитализации или специальное лечение;
 - · Тяжелые: угроза жизни больного, требующая отмены препаратов и специальных мер по устранению последствий предшествующей терапии;
 - · Фатальные: служат непосредственной или косвенной причиной смерти больного.
1. По прогнозу:
2. Предсказуемые НЛР:
 - · Часто дозозависимые;
 - · Обусловленные характерными фармакологическими свойствами лекарственных средств (ЛС).
1. Непредсказуемые НЛР:
 - · Непереносимость – фармакологический эффект, характерный для данного ЛС, но выраженный в значительно большей степени;
 - · Идиосинкразия – реакция на ЛС, отличная от его обычного фармакологического действия, генетически обусловленная;
 - · Аллергическая реакция – не связанная с фармакологическим эффектом ЛС, обусловлена реакцией иммунной системы;
 - · Псевдоаллергическая реакция – без участия иммунных механизмов, в основе – гистамин – высвобождающая активность ЛС.

Таблица 1.

Классификация нежелательных лекарственных реакций *SwordRichard D.D., R.Patterson, 2004*

| Прогнозируемые нежелательные лекарственные реакции | Непрогнозируемые нежелательные лекарственные реакции, появляющиеся у чувствительных больных |
|--|---|
| Передозировка: токсичность. | Непереносимость; |
| Собственно нежелательные эффекты: | Идиосинкразические реакции; |
| — немедленного характера; | Аллергические реакции; |
| — замедленного характера. | Псевдоаллергические реакции. |

Вторичные или не прямые эффекты:

— связанные со свойствами ЛС;

— связанные с характером болезни.

Взаимодействие ЛС.

Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарств выделяет 4 типа НЛР: А, В, С, D.

Тип А – НЛР, зависящие от дозы, частые, предсказуемые, связанные с известными фармакологическими свойствами ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума. Они развиваются вследствие усиления первичного фармакологического эффекта препарата (например, брадикардия и нарушение атриовентрикулярной проводимости при применении β -адреноблокаторов) или вследствие вторичных фармакологических эффектов, обусловленных свойствами препарата (например, бронхоспазм при лечении β -адреноблокаторами, седативный эффект антигистаминных препаратов) в результате передозировки (гепатотоксичность высоких доз парацетамола) или взаимодействия лекарственных препаратов.

Эти НЛР как дозозависимые уменьшаются или исчезают при снижении дозы препарата или его отмене.

Тип В – НЛР независимые от дозы, развития которых только у чувствительных людей невозможно предсказать исходя только из фармакологических особенностей лекарственного вещества: идиосинкразия генетически обусловленная или в результате реакции иммунной системы. Не связанные с известными фармакологическими свойствами ЛС, часто связанные с иммунной реактивностью или с генетическими особенностями.

Тип С – НЛР вследствие длительной терапии (развитие толерантности, зависимости, синдрома отмены, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов).

Тип D – НЛР, обусловленные отсроченными эффектами: мутагенные, тератогенные, канцерогенные.

В классификацию не входят реакции, относящиеся к событиям, совпадающим по времени с введением ЛС или с самой процедурой введения препарата, но не связанное с ЛС как таковым. Эти реакции ошибочно расценивают как нежелательные лекарственные реакции, и больные необоснованно избегают употреблять эти средства. Например, после парентерального введения ЛС могут наблюдаться психофизиологические реакции в виде истерического невроза, гипервентиляции, вегето-сосудистой реакции (обморок). Некоторые из этих реакций могут быть проявлением скрытых психических заболеваний.

Другую группу называют совпадающими реакциями. Они появляются в процессе лечения болезни и могут быть ошибочно приписаны ЛС. Например, появление вызванной вирусом экзантемы или даже крапивницы на фоне лечения антибиотиком. Необходимо преодолеть распространенную практику отнесения любой реакции на ЛС к аллергической.

К непредсказуемым лекарственным реакциям относятся непереносимость, идиосинкразию и аллергические реакции.

Непереносимость: характерный фармакологический эффект ЛС выражен в значительно большей степени и может развиваться при приеме очень малой дозы медикамента. Например, шум в ушах наблюдается у большинства больных при приеме больших доз салицилатов, но у некоторых пациентов – при низких дозах. Может быть, это генетически детерминированный нежелательный эффект.

Если непереносимость – это количественно возросший фармакологический эффект, то идиосинкратические и аллергические реакции – это качественно измененные и необъяснимые с фармакологических позиций эффекты при использовании ЛС в обычных терапевтических дозах.

Идиосинкратические реакции – качественно ненормальный и непредсказуемый ответ на ЛС, отличающийся от его обычного фармакологического действия, может напоминать гиперчувствительность, но ничего общего с аллергической реакцией нет. Например, гемолитическая анемия при использовании лекарств – оксидантов у лиц с дефицитом фермента в эритроцитах Г-6-ФД, более 50 ЛС, наиболее значимы сульфаниламиды, нитрофураны, противотуберкулезные, противомаларийные, жаропонижающие, водорастворимый витамин К. Исследованием генетических дефектов, приводящих к побочным реакциям на ЛС, занимается раздел клинической фармакологии – фармакогенетика.

Аллергические реакции: лекарственный препарат инициирует развитие иммунологических НЛР посредством образования гаптенов. Согласно этой теории, небольшие по размерам молекулы лекарства могут становиться иммуногенами – веществами, способными вызывать специфический иммунный ответ – только после ковалентного связывания с макромолекулами белков и образования гаптенов.

В основе лекарственной аллергии могут лежать 4 типа аллергических реакций (Gell P., Coombs R., 1975).

Таблица 2.

| Тип аллергической реакции | Клинические проявления |
|---|---|
| 1. Реакции немедленного (анафилактического) типа – I тип, обусловленный IgE — антителами. | Крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, приступ бронхиальной астмы. |
| 2. Цитотоксические реакции (II тип), опосредованные IgG и IgM. | Иммунные цитопении (агранулоцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения), нефрит. |
| 3. Иммунокомплексные или артросоподобные (III тип), протекающие при участии IgG и IgM с образованием циркулирующих иммунных комплексов. | Сывороточная болезнь, сывороточноподобные реакции, аллергический васкулит, экзогенный аллергический альвеолит, эозинофильный легочной инфильтрат, феномен Артюса. Контактный аллергический дерматит. |
| 4. Реакции замедленного типа (IV тип), клеточно-опосредованные, T-зависимые реакции с участием сенсibilизированных T-лимфоцитов. | |

Аллергические реакции на ЛС встречаются у незначительного числа получающих конкретное ЛС больных; их развитие непредсказуемо (в том числе по типу и выраженности проявлений) и не связано с фармакологическими эффектами препарата. В отличие от идиосинкразии лекарственная аллергия вызвана реакцией иммунной системы. Термин лекарственная аллергия или гиперчувствительность, применяют только по отношению к реакциям, в основе которых лежат иммунологические механизмы развития. Аллергический механизм подтверждает выявление аллергенспецифических АТ и/или сенсibilизированных лимфоцитов.

Диагноз лекарственной аллергии основывается на тщательно собранном аллергологическом анамнезе, сведениях о непереносимости лекарственных препаратов и с учетом перекрестных реакций между некоторыми из них; типичных клинических проявлениях; постановке кожных проб (капельных или скарификационных, но ни в коем случае не с непереносимым по данным анамнеза лекарственным препаратом); в редких случаях под строгим контролем врача аллерголога прибегают к введению подозреваемого вещества. При указании на лекарственную аллергию всегда рассматривается вопрос о назначении альтернативного лекарственного препарата. Аллергическую реакцию на ЛС при наличии клинических и лабораторных данных можно заподозрить и при отсутствии прямых иммунологических доказательств (табл. 3). При этом следует помнить, что ни один из этих критериев в отдельности не относится к абсолютно надежным.

Немедленные реакции (острая крапивница и/или ангионевротический отек, анафилактический шок) проявляются в течение первых нескольких минут после приема препарата (как правило, первые 30 минут). Отсроченные – спустя 1ч. — и в течение первых суток – проявляясь высыпаниями, отеками Квинке. Замедленные реакции проявляются через 3 дня и более от начала применения ЛС, разнообразные и сопровождающиеся лихорадкой высыпания на коже, которые могут напоминать проявления сывороточной болезни; реже встречающиеся гематологические расстройства; реакции с нарушением функции печени, легких, почек; васкулиты и волчаноподобный синдром.

Для подтверждения аллергической природы реакции на ЛС желательно проводить специальные иммунологические исследования. Однако, за редким исключением, безопасные тесты *in vivo* и простые быстрые ориентировочные тесты *in vitro* для точной диагностики лекарственной аллергии отсутствуют. Наиболее достоверным подтверждением диагноза является провокационный тест с осторожным введением подозреваемого ЛС, но в большинстве случаев такой риск не оправдан.

Таблица 3.

Клинические критерии аллергических реакций на лекарственные средства:

-Аллергические реакции появляются лишь у некоторых больных, получающих ЛС, и не могут быть предсказаны по результатам исследований на животных;

-Клинические проявления реакции не имеют ничего общего с известными Фармакологическими свойствами

препарата;

— При отсутствии предшествующего контакта с ЛС симптомы аллергии проявляются не раньше второй недели лечения. При повторном контакте с ЛС (даже через несколько лет после первичного сенсибилизирующего воздействия) реакция на прием препарата может развиваться очень быстро. Чаще всего, если ЛС хорошо переносится в течение нескольких месяцев и более, вероятность сенсибилизации к нему мала. Это обстоятельство должно учитываться при определении подозреваемого препарата среди многих принимаемых ЛС;

— Аллергическая реакция на ЛС обычно проявляется в виде известных аллергических заболеваний – анафилактического шока, крапивницы, отека Квинке, бронхиальной астмы или сывороточной болезни. Кроме того, гиперчувствительность к ЛС может вызвать кожные высыпания, лихорадку, легочные инфильтраты с эозинофилией, симптомы гепатита, острого интерстициального нефрита, волчаночного синдрома;

— Аллергическую реакцию можно воспроизвести введением малых доз подозреваемого ЛС или других средств, имеющих сходные или перекрестно реагирующие химические структуры;

— Эозинофилия (не всегда);

— Иногда можно выявить аллергенспецифические антитела или Т- лимфоциты, специфически реагирующие с ЛС или его метаболитами;

— Нежелательные лекарственные реакции обычно имеют системный характер и исчезают в течение нескольких дней после его отмены.

При подозрении на аллергическую реакцию на антимикробный препарат следует прежде всего убедиться в ее иммунологическом характере и исключить другие реакции с неиммунологическими механизмами развития. Гипердиагностика аллергических реакций, во-первых, может приводить к снижению эффективности антимикробной терапии, повышению стоимости лечения и формированию резистентности микроорганизмов за счет необоснованной смены антимикробного препарата, иногда с заменой его на менее эффективный; а во-вторых, точное установление типа реакции и ее тяжести определяет дальнейшую тактику ведения больного, в частности, выбор антимикробного препарата. Сведения об отсутствии аллергических реакций на те или иные антибиотики в прошлом не только существенно облегчают выбор антимикробных препаратов для лечения пациента, но и иногда ставят под сомнение сам факт наличия аллергической реакции на антибиотик в конкретном случае.

Псевдоаллергические реакции напоминают аллергические реакции (чаще IgE- опосредованные). Характерная отличительная особенность – проявление у больных, не имевших раньше контакта с данным ЛС. В основе псевдоаллергических реакций лежит гистамин-высвобождающая активность ЛС, опосредованная IgE-независимыми механизмами. Антибиотики ванкомицин, поликсин В, препараты опия оказывают прямое гистаминлибераторное действие на Т- лимфоциты. Йодсодержащие К₂С₂O₇- контрастные вещества активируют систему комплемента и образование С3а и С5а, что приводит к развитию крапивницы, ангионевротического отека и/или анафилактического шока.

Обязательный этап диагностического процесса – определение причинно- следственной связи между реакцией и получаемым лекарством.

В лечебных учреждениях рекомендуется использовать шкалу Наранжо, разработанную в 70-е годы для выявления степени достоверности: определенно, вероятно, возможно, сомнительно.

Таблица 4.

Шкала вероятности побочных реакций лекарственных средств Наранжо

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции? Да +1, Нет 0, Не знаю 0.
2. Реакция возникла после введения подозреваемого лекарства? Да +2, Нет -1, Не знаю 0.
3. Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарств или после введения специфического антагониста? Да +1, Нет 0, Не знаю 0.
4. Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата? Да +2, Нет -1, Не знаю 0.
5. Есть ли еще причины (кроме лекарств), которые могли бы вызвать реакцию? Да -1, Нет +2, Не знаю 0.
6. Возобновилась ли реакция при использовании плацебо? Да -1, Нет +1, Не знаю 0.
7. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? Да +1, Нет 0, Не знаю 0.
8. Была ли реакция тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после ее уменьшения? Да +1, Нет 0, Не знаю 0.
9. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах? Да +1, Нет 0, Не знаю 0.
10. Была ли побочная реакция подтверждена объективно? Да +1, Нет 0,

Не знаю 0.

ОБЩАЯ СУММА БАЛЛОВ (ПОДСЧЕТ СЛЕДУЕТ ВЕСТИ С УЧЕТОМ ЗНАКА «+» ИЛИ «-»)

ОПРЕДЕЛЕННО = 9

ВОЗМОЖНО = 1-4

ВЕРОЯТНО = 5-8

СОМНИТЕЛЬНО = 0

В детском возрасте чаще, чем у взрослых, встречаются аллергические реакции и реакции, связанные с превышением дозировки.

В структуре причин НЛР в России, как и в других странах, лидируют антимикробные препараты. Антибиотики занимают не самое высокое место в списках токсичных лекарств, но с учетом массовости их применения, побочные реакции встречаются нередко. Этому явлению пока не уделяется должного внимания. При детальном анализе в США оказалось, что 505 обращений за медицинской помощью в связи с НЛР связано с реакциями на пенициллины и цефалоспорины (36,9% и 12,2% соответственно) [6].

Наиболее частыми НЛР на применение антибактериальных препаратов (АБП) являются аллергические реакции, протекающие по немедленному или замедленному типу. Это различного рода анафилактикоидные (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм), цитотоксические, артусоподобные (гемолитическая анемия), цитопении, нефропатии и др.), иммунокомплексные (сывороточная болезнь, васкулиты, альвеолиты, лекарственная лихорадка), клеточно- опосредованные (дерматит) реакции. Макролиды как причина аллергических реакций занимают последнее место в списке АБП [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, в т.ч. антибиотико-ассоциированная) характерны для линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов. Резко усиливают моторику тонкой кишки клавулановая кислота и ее метаболиты. У макролидов (кроме эритромицина) этот эффект выражен значительно слабее.

Гепатотоксичность является очень существенным критерием безопасности ЛС. При лечении антибиотиками чаще других лекарственных поражения печени зарегистрированы при приеме изониазида, амоксициллина/клавуланата, флуоксациллина, Ко-тримоксазола. На макролиды такие реакции редки. Тем не менее, указания на потенциальную возможность таких реакций обозначены на вкладыше. Поэтому, при умеренных нарушениях функции печени, азитромицин назначают с осторожностью, а при тяжелых поражениях – его назначение противопоказано.

Нефротоксичность хорошо известна для аминогликозидов, ванкомицина, полимиксина и амфотерицина В. Нейротоксичность среди АБП отмечается в 1-2% случаев при применении метронидазола, сульфаниламидов артерхинолонов, тетрациклинов.

Кардиотоксичность антибиотиков проявляется прежде всего удлинением интервала QT, что наиболее часто регистрировалось при использовании фторхинолонов. Редко возникающие аритмии чаще связаны с применением эритромицина, реже — кларитромицина и совсем минимально и без развития клинических проявлений — у азитромицина.

Гораздо чаще применение антибиотиков сопряжено с гематотоксическими реакциями (нейтропении, в т.ч. агранулоцитоз, тромбоцитопении, гемолитическая анемия, панцитопения и апластическая анемия). Безусловно, назначение любого АБП в несколько раз повышает риск гематологических реакций. Лидирует по развитию гематотоксических реакций цефалоспорины.

Менее известно возможное влияние антибиотиков на становление иммунной системы ребенка. Переход от характерного для новорожденного преобладания Т-хелперного ответа 2 типа (Th-2) к более зрелому Т-хелперному ответу I типа (Th-1) в значительной степени происходит под влиянием микробной стимуляции во время ОРЗ, которое сопровождается усиленным размножением пневмотропной флоры. Протекторная роль ОРЗ в первом полугодии жизни относительно аллергии доказана в ряде недавних исследований. Можно ожидать, что неоправданно широкое применение антибиотиков ослабляет или вообще подавляет эту стимуляцию, что, в свою очередь способствует сохранности Th-2 направленности иммунного ответа и повышению риска аллергических проявлений [13].

В педиатрии наиболее часто назначаемыми, безусловно, являются β -лактамы (среди них лидирует амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, аугментин) и макролиды (лидирует азитромицин) [14]. Особенно широко распространены в связи с высокими показателями коэффициента «эффективность/безопасность» амоксициллины, защищенные от действия микробных ферментов β -лактамаз, ингибитором β -лактамаз – клавулановой кислотой. Нетяжелые реакции, такие как учащение стула при приеме защищенных пенициллинов, не требуют отмены препарата. Появляющаяся на 3-5 сутки лечения аминопенициллинами макуло-папулезная сыпь неаллергической природы, исчезает при отмене препарата и не исключает повторного применения аминопенициллинов.

В отличие от β -лактамов, азитромицин, сохраняя высокую активность в отношении пневмококка, гемофильной палочки, высокоэффективен против атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидии), а уникальные фармакокинетические свойства обеспечивают высокий уровень комплаенса. Азитромицин применяется 1 раз в сутки, накапливается в инфицированных

тканях респираторного тракта в высоких концентрациях, что обеспечивает 10- дневный лечебный эффект и позволяет назначать препарат коротким (3-5 дней) курсом. Частота практического использования азитромицина, естественно, привела к появлению сообщений о его нежелательных эффектах.

Таблица 5.

Наиболее частые НЛР на широко применяемые в практике антибиотики

| Антибиотики | Побочные реакции |
|---------------------------------|---|
| β- лактамные антибиотики | |
| Амоксициллин | <p>Кожные реакции, сыпь на 3-5 сутки лечения. Редко рвота, диарея. Гематологические реакции Диарея в 4-10%, чаще при приеме сиропа, что связано с гидролизом клавулановой кислоты, реже при приеме с пищей и ½ стакана воды. Сыпь как при амоксициллине на 4-6 день лечения.</p> |
| Амоксициллин/клавулянат | <p>Гематологические реакции. Нефротоксичность, гепатотоксичность, гематологические реакции, диарея.</p> |
| Цефалоспорины I и II поколения | <p>Выраженное подавление нормальной микрофлоры. Гематологические реакции. Цефтриаксон может вызвать синдром сгущения желчи и желтухи, противопоказан при гипербилирубинемии; у старших детей – преходящий гепатит, застой желчи.</p> |
| Цефалоспорины III поколения | |
| Макролиды | |
| | <p>Редко тошнота, рвота, снижение аппетита, транзиторное повышение трансаминаз, диарея.</p> |
| Азитромицин | <p>Антациды и H₂ – блокаторы не нарушают всасывания азитромицина. У новорожденных может вызывать пилоростеноз.</p> |
| Джосамицин | |
| Мидекамицин | <p>Побочные явления крайне редки, не обладают прокинетическим действием.</p> |
| Аминогликозиды | |
| В порядке снижения | |
| токсического эффекта: | <p>Ото- и нефротоксичность, другие побочные эффекты редки.</p> |

гентамицин, тобрамицин,

амикацин, нетилмицин

Линкозамины

Клиндамицин

Гепатотоксичность, желтуха.

Линкомицин

Транзиторные гематологические реакции

Нежелательные лекарственные реакции на жаропонижающие средства.

Жаропонижающие препараты продают в аптеках без рецепта, и он применяется как родителями, так и врачами достаточно широко. Изучение частоты использования жаропонижающих при ОРВИ в одной из поликлиник Москвы показало, что их назначают практически каждому больному ребенку при температуре ниже 39°C и даже при субфебрильной температуре.

Побочные явления, даже очень редкие, возникающие при использовании жаропонижающих препаратов, при широком применении способны нанести значительный вред, тем более что в большинстве случаев их применяют как симптоматические средства. По этой причине в детском возрасте не рекомендуется применять целый ряд препаратов.

Ацетилсалициловая кислота признана опасной для детей при лечении гриппа, ОРВИ и ветряной оспы поскольку вызывает синдром Рея, летальность при котором составляет более 30% (у детей до 5 лет – не менее 50%). Отказ от применения аспирина у детей США привел почти к полному исчезновению синдрома Рея в 1980 г. Было зарегистрировано 555 случаев в 1987-1997гг. – по 36 случаев в год, в 1994-1997гг. – по 2 случая в год.

Из списка жаропонижающих ввиду их токсичности исключены амидопирин, антипирин, фенацетин. А вот относительно анальгина (метамизола), который способен вызывать анафилактический шок, агранулоцитоз (с частотой 1:1700), длительное коллаптоидное состояние с гипотермией (34,5- 35,0°C), полного запрета, как это сделано в половине стран мира в 60-70-х гг. прошлого века, в некоторых странах пока нет, хотя он и не рекомендован ВОЗ в специальном письме от 18.10.1991 года. Несколько лет назад в некоторых странах зарегистрирован в качестве жаропонижающего средства нимесулид – препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств в детской форме – для применения при «лихорадках разного генеза» без возрастного ограничения. Этот препарат показан при ревматических болезнях, он гепатотоксичен (повышение трансаминаз у 0,5% больных), поэтому у детей не разрешен к применению практически ни в одной из стран за пределами СНГ. Токсический гепатит у детей, в т.ч. с летальным исходом при лечении этим средством не редкость [23], так что регистрацию нимесулида в детской форме следует считать грубой ошибкой.

Практически безопасным жаропонижающим средством остается парацетамол. Ибупрофен рекомендуют многие общества педиатров как жаропонижающее второго ряда использования в случаях, сопровождающихся болями. Однако не секрет, что многие родители все еще применяют аспирин, анальгин и нимесулид как «более мощные» средства, полагая, что температура –

основной угрожаящий симптом при заболевании. Такое положение дел должно вызывать тревогу, и педиатрам следует активно распространять информацию о роли температуры как защитно-приспособительного механизма, а также об опасности жаропонижающих средств.

Можно предложить возможное биологическое влияние жаропонижающих (как и антибиотиков) на развитие иммунной системы ребенка. Ведь механизм действия жаропонижающих связан с подавлением продукции γ -интерферона, TNF- α и других цитокинов, характерных для Th-1 иммунного ответа, что снижает стимулирующее действие инфекционной лихорадки.

Врач может подобрать безопасный препарат и, соблюдая определенные простые правила, избежать побочных эффектов [15]:

- Прежде чем назначить препарат, необходимо ознакомиться со свойственными ему побочными эффектами;
- Не назначать антимикробный препарат, если для него нет показаний. Например, большинство аллергических реакций на антибиотики развивается у детей с ОРВИ – при острых бактериальных инфекциях повышение концентрации цАМФ подавляет такие реакции;
- Необходимо соблюдать возрастные ограничения;
- Учитывать наличие патологии, особенно почек и печени;
- Тщательно собирать анамнез о реакциях на лекарства у больного;
- Встретив необычную реакцию необходимо отменить или сменить антимикробный препарат;
- Развитие грибковой флоры при 1-2 недельных курсах антибиотиков возникают редко, поэтому применять противогрибковые средства не надо (исключение – новорожденные и дети с ИДС).

В наше время невозможно избежать назначения лекарственных препаратов. Применение же любых лекарственных средств сопряжено с риском побочных эффектов. Известный афоризм гласит, что «есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить». Поэтому необходимо всегда взвешивать целесообразность назначения препаратов и риск нежелательных лекарственных реакций, соблюдая основную врачебную заповедь: «Не навреди!».

Литература:

1. Иванова Н. Данилов И. Электронный ресурс Pharm-MedExpert.Ru/http://www.rodgaz.ru/ihdex.php?action=News&tek=3995, свободный.
2. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей / под ред. А.А. Баранова. — М.: Литера, 2007.
3. Ребенок и лекарство. Справочное пособие для детских врачей / под ред. проф. А.Д. Царегородцева. — М.: Оверлей, 2008. — Т. 4. — С. 164-165.
4. Мизерницкий Ю.Л. Антибиотики в педиатрической практике: баланс эффективности и безопасности // Consilium medicum. Педиатрия. — 2012. — № 1. — С. 69-71.

5. Таточенко В.К. Побочные действия лекарств в педиатрической практике // Здоровье Украины. — 2007. — № 5/1. — С. 64-66.
6. Shehab N. et. al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 47. — С. 735-43.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов Н.С. Антибактериальная терапия. — М., 2000.
8. Стецюк О.У., Андреева И.В. и др. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2011.
9. Журавлева М.В., Овчинникова Е.А., Назимкин К.Е. Методы мониторинга безопасности лекарственных средств: вчера, сегодня, завтра // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — № 7. — С. 41-52.
10. Huerta C., Carcia Rodriguez I.A. Risk of clinical blood dyscrasia in a cohort of antidiotic users // Pharmacotherapy. — 2002. — Vol. 22, № 5. — P. 630-6.
11. Salvo F., De Sarro A. et. al. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review // Expert Opin. Drug. Saf. — 2009. — Vol. 123. — P. 26-28.
12. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // РМЖ. — 2011. — № 19 (18). — С. 3-7.
13. Практическая пульмонология детского возраста / под ред. В.К. Таточенко. — М., 2006.
14. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. — М., 2011.
15. Педиатру на каждый день. Справочник по диагностике и лечению. — М., 2012.