

# Безопасность лекарственной терапии: о нюансах и деталях

**19-20** марта в г. Виннице состоялась традиционная весенняя научно-практическая конференция «Терапия-2013: достижения и перспективы», направленная на повышение информированности о наиболее актуальных проблемах отечественной общей практики – семейной медицины.

Даже известное  
известно немногим.  
Аристотель

Несмотря на то что мероприятие проводилось в 19-й раз, спектр ежегодно обсуждаемых тем в некоторых моментах остается созвучным: в частности, не угасает интерес клиницистов к вопросам безопасности лекарственной терапии заболеваний дыхательной системы, ведения пациентов с сопутствующей патологией или из групп риска (имеющих нарушения со стороны почек или печени, больных пожилого возраста, беременных, женщин в период лактации, детей).



«Nop посеге при лечении болезней легких» – доклад с таким названием в рамках симпозиума, проведенного при поддержке компании «ГлаксСмитКляйн» и сфокусированного на различных аспектах лечения пульмонологической патологии, представил заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой.

– Часто ли встречаются в практике врача первичного звена больные, не имеющие сопутствующей патологии? Страдающие «чистой» пневмонией или изолированным хроническим обструктивным заболеванием легких?

Как правило, за консультацией к врачу общей практики – семейной медицины обращаются пациенты, у которых диагностируется ряд заболеваний. Например, диагноз может выглядеть следующим образом: «Внебольничная пневмония нижней доли правого легкого (D<sub>8.9.10</sub>). Легочная недостаточность II ст. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический и постинфарктный (2010 г.) кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность I ст., II ФК по NYHA. Сахарный диабет 2 типа средней степени тяжести в состоянии компенсации».

В пользу какого класса антибактериальных препаратов (АБП), сочетающих высокую эффективность и хороший профиль безопасности, должен сделать выбор клиницист?

Правило, которому неукоснительно должен следовать врач в силу отсутствия однозначного ответа на поставленный вопрос, заключается в следующем: при возникновении малейших сомнений следует четко придерживаться рекомендаций, указанных в согласительных документах. Поскольку описанный пациент относится к III клинической группе, в качестве первой линии терапии могут быть использованы защищенные пенициллины или цефалоспорины II-III поколений (парентерально) в сочетании с макролидами (перорально), альтернативой являются фторхинолоны III-IV поколений (внутривенно); как вторая линия терапии указаны фторхинолоны III-IV поколений (внутривенно) или карбапенемы [1].

**Но все ли перечисленные АБП одинаково безопасны в указанной клинической ситуации?**

В целом антибиотикотерапию (АБТ) можно считать относительно безопасным методом лечения, однако существует ряд важных нюансов и деталей, касающихся ее проведения, осведомленность о которых свидетельствует о профессионализме врача, позволяет улучшить переносимость лечения и минимизировать вероятность нежелательных явлений, обеспечив его высокую эффективность.

Незнание – плохое средство избавиться от беды.  
Сенека

## Цефалоспорины

Хочу подчеркнуть, что согласно данным отечественной статистики относительно частоты побочных эффектов, обусловленных приемом цефалоспоринов, за 2008 г. лидером является цефтриаксон. С последним ассоциируется свыше 50% случаев побочных явлений [2]. Для группы цефалоспоринов в разной степени характерен риск лекарственных взаимодействий: при сочетанном использовании с аминогликозидами, гликопептидами, петлевыми диуретиками усиливается нефротоксическое действие, с антикоагулянтами (гепарином, варфарином), тромболитиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и др. – повышается вероятность кровотечений [3]. (Особенно четко прослеживается данная тенденция в популяции пациентов с ИБС, в частности с острым коронарным синдромом, поэтому в собственной практике мы отказались от использования цефалоспоринов III поколения, в частности цефтриаксона, у лиц с сердечно-сосудистыми нарушениями.)

В инструкции по медицинскому применению цефтриаксона содержатся указания о возможном повышении активности

печеночных ферментов (аспартатаминостраниферазы, аланинаминотрансферазы), увеличении риска холестаза, псевдохолелитиаза, что ограничивает применение средств этого класса у больных с печеночной дисфункцией.

## Макролиды

В отношении макролидов следует помнить о риске угнетения системы цитохрома P450 (klarитромицин > эритромицин > мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин), развития холестаза (резко возрастает у пациентов старше 65 лет), удлинения интервала QT и возникновения аритмий, например желудочковых тахикардий по типу «пируэт» (группа риска – женщины пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией) [3].

Нежелательно назначение макролидов больным, получающим антагонисты кальция (ранее были получены данные, свидетельствующие о 5-кратном повышении риска внезапной сердечной смерти на фоне терапии эритромицином и верапамилом или дилтиаземом). Доказана способность представителей этого класса АБП потенцировать антигипертензивное влияние антагонистов кальция и вызывать эпизоды гипотензии (в наибольшей мере данный эффект свойствен klarитромицину) [4-6].

В аспекте лекарственных взаимодействий данных АБП следует помнить о неблагоприятных последствиях сочетанного применения с дигоксином (все макролиды повышают его биодоступность, что ассоциируется как с усилением терапевтической активности сердечного гликозида, так и с увеличением вероятности развития гликозидной интоксикации), а также о повышении риска рабдомиолиза при совместном использовании со статинами.

## Фторхинолоны

Наиболее значимыми рисками при назначении фторхинолонов являются кардиотоксичность (вероятны желудочковые аритмии, желудочковые тахикардии по типу «пируэт») и непрогнозируемое влияние на уровень глюкозы (закрытие калиевых каналов в β-клетках поджелудочной железы вызывает высвобождение инсулина и развитие гипогликемии, что обуславливает взвешенный подход к их использованию у больных сахарным диабетом и необходимость мониторинга показателя обмена глюкозы, если врач посчитал применение данных АБП возможным) [3].

Кардиотоксичность возникает вследствие удлинения потенциала действия по причине блокады потенциалзависимых калиевых каналов. Фторхинолоны блокируют ген, который контролирует одну из субъединиц калиевых каналов, участвующих в транспорте ионов калия в кардиомиоцит, что пролонгирует потенциал действия и выглядит на электрокардиограмме как удлинение QT [3]. Кардиотоксичность более типична для гатифлоксацина, в меньшей степени указанный эффект характерен для моксифлоксацина.

Эти ситуации возникают нечасто, но в том и состоит профессионализм врача, что он должен предвидеть вероятные нежелательные эффекты и предотвратить их.

Согласно данным А.П. Викторова (2009), наиболее опасным в отношении возникновения побочных эффектов, обусловленных приемом представителей указанной группы, является ципрофлоксацин: 41,1% сообщений о нежелательных событиях были связаны с приемом данного фторхинолона, за ним следуют офлоксацин и норфлоксацин [7].

## Защищенные пенициллины

По моему мнению, защищенные пенициллины являются наиболее оптимальной группой АБП, а оригинальный амоксициллин/клавуланат (Аугментин™) – одним из наиболее достойных преемников пенициллина. Несмотря на более чем 30-летнее присутствие на мировом фармацевтическом рынке, препарат не исчерпал своих ресурсов и сохраняет активность против основных респираторных патогенов (пневмококка, гемофильной палочки). Амоксициллин/клавуланат не взаимодействует с основными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний респираторной, пищеварительной, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата и др. Кроме того, он не удлиняет QT, не вызывает нарушений ритма сердца, не оказывает потенцирующего воздействия при сочетанном приеме с лекарственными средствами,

удлиняющими сердечный ритм; не оказывает нефротоксического влияния и не изменяет метаболизм препаратов, которые трансформируются в печени или выводятся почками, что позволяет с успехом использовать данный АБП у пожилых больных с сопутствующей патологией, а также у беременных и детей.

## АБТ в период гестации

Использование АБП у беременных, как правило, ассоциируется с повышением потенциального риска неблагоприятного воздействия как на организм будущей матери, так и на здоровье плода. Все антибиотики для системного применения в различной степени способны проникать через плацентарный барьер и в кровоток плода, с учетом чего во всех случаях следует взвешивать предполагаемую пользу и возможный риск терапии у этой категории пациенток. В настоящее время ни один АБП не признан абсолютно безопасным для беременных, условно безопасные антибиотики относят к категории В по классификации FDA. Разрешены к использованию (имеют категорию В) амоксициллин/клавуланат (Аугментин™), амоксициллин, бензилпенициллин, эритромицин, азитромицин, азтреонам, меропенем, метронидазол, пероральные формы ванкомицина, фосфомицин, цефтриаксон, цефазолин, цефаклор, цефотаксим; нежелательно применение ципрофлоксацина, офлоксацина, амикацина, имипенема, klarитромицина, триметоприма/сульфаметоксазола (имеют категорию С), категорически запрещены к использованию у беременных доксициклин, тетрациклин, гентамицин (входят в группу D) [8].

## Цена вопроса

«Узнав цену лечения, микробы размножаются от гордости», – следует признать, что это остроумное выражение известного сатирика Геннадия Малкина имеет под собой достаточно реальные и веские основания. К сожалению, в настоящее время в Украине стоимость лекарственного препарата является чрезвычайно важным, а для некоторых пациентов – принципиальным критерием, предопределяющим, будут соблюдены врачебные рекомендации или нет.

Проанализировав среднюю стоимость упаковки таблетированных форм оригинальных АБП, рекомендуемых согласительными документами для лечения инфекций дыхательных путей, по состоянию на февраль 2013 г. (амоксициллин/клавуланат в дозе 875/125 мг № 14 – 85 грн, азитромицин 500 мг № 3 – 145 грн, klarитромицин 500 мг № 5 – 135 грн, моксифлоксацин 400 мг № 5 – 350 грн), я сделал вывод о высокой доступности оригинального амоксициллина/клавуланата (Аугментина) для среднестатистического украинского пациента.

«Незнание закона не освобождает от ответственности», – предостерегают юристы. Упущение, казалось бы, малозначительных деталей и нюансов, в особенности касающихся безопасности лекарственной терапии, и несоблюдение постулата Nop посеге наказуемы вдвойне: врач расплачивается за них потерей профессиональной репутации, а пациент – собственным здоровьем.

В медицине нет мелочей, ведь, как подчеркнул Ю.М. Мостовой, «если ошибку совершает кто-то, это просто статистика, но когда осложнения возникают у вашего пациента, это становится реальной проблемой, требующей безотлагательного решения».

Подготовила Ольга Радучич

## Литература

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ. – 2007.
2. Виктор О.П. Цефалоспорины чи фторхинолоны? Проблеми безпеки при медичному застосуванні залишаються // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 11-18.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. // Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
4. Стецюк О.У. и соавт. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011, № 13 (1). – С. 67-84.
5. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S., Narasimulu S.S., Hall K., Stein C.M. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004 Sep 9; 351 (11): 1089-96.
6. Wright A.J., Gomes T., Mamdani M.M., Horn J.R., Juurlink D.N. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. CMAJ 2011 Jan 17.
7. Виктор О.П. Антибиотики: безпека застосування і вагітність. Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2009, № 9/2.
8. Информация с сайта <http://www.wikipedia.org/>.

AGMT/10/UA/27.03.2013/7421  
Печатается при содействии «ГлаксСмитКляйн».