

Безопасность антибактериальных препаратов: миф или реальность?

Прежде всего – не навреди.

Гиппократ

Создание антибактериальных препаратов является одним из наиболее важных достижений медицины. Вместе с тем в последние годы все чаще поднимается вопрос об их рациональном использовании, что объясняется необходимостью, с одной стороны, предотвращения развития антибиотикорезистентности, а с другой – снижения риска развития побочных эффектов от их применения у пациентов.

Какие группы антимикробных лекарственных средств на сегодняшний день считаются наиболее безопасными в отношении риска нежелательных явлений, в том числе при использовании у детей? Эффективен ли короткий курс антибиотикотерапии при различных инфекционных заболеваниях? Какими преимуществами обладает пролекарство в сравнении с готовыми формами антибактериальных препаратов?

На эти и другие вопросы ответила Наталья Анатольевна Белых (Луганский государственный медицинский университет), выступившая в рамках Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященной памяти академика Б.Я. Резника (18-20 апреля, г. Одесса).

О том, что любое лекарство может стать ядом, и любой яд может стать лекарством, медикам известно с древних времен. Этот постулат как нельзя лучше отражает ситуацию, сложившуюся с антибиотикотерапией, в частности при лечении педиатрической популяции. Не секрет, что прием антибактериальных препаратов, относящихся к одной из наиболее необходимых в клинической практике групп лекарственных средств, зачастую имеет широкий спектр нежелательных реакций, обозначенных в инструкции к препарату. Все побочные действия условно можно разделить на непрямые (обусловленные непосредственным воздействием самого препарата, такими как алоpecia во время химиотерапии, идиосинкразия, тахифилаксия и т. д.), предотвратимые (те, которых можно и следует избежать путем четкого соблюдения инструкции и возрастных дозировок) и потенциальные (те, которые могли бы случиться вследствие врачебной ошибки, но не возникли благодаря своевременной коррекции лечебной тактики). Кроме того, возникновение побочных реакций может обусловить прием некачественных или фальсифицированных препаратов, присутствующих на рынке.

В Украине контроль за оборотом лекарственных средств, в том числе антибиотиков, осуществляется с помощью системы фармаконадзора, функцией которой в течение последних нескольких десятилетий пересматривались. Если в 1960-е гг. основной целью фармакологического надзора было сведение к минимуму рисков побочных реакций при применении лекарственных средств, то с 2007 г., после обнародования Erice Manifesto, ключевой задачей стала безопасность пациентов.

Согласно данным мониторинга, который проводился в Украине в 2012 г., представленным по адресу www.dec.gov.ua, антибиотики для системного использования стали причиной развития побочных реакций в 36,4% случаев, значительно опередив препараты, влияющие на нервную систему (12,2% случаев), сердечно-сосудистую систему (16,2% случаев), пищеварительную систему и метаболизм (9,3% случаев).

В 2012 г. зарегистрировано 2992 случая развития побочных реакций при приеме антибиотиков, при этом 545 эпизодов (из них 96 случаев были серьезными и предотвратимыми) произошли вследствие приема цефтриаксона, 349 – амоксициллина/клавуланата, 311 – левофлоксацина; меньшее количество побочных эффектов было отмечено вследствие приема цефотаксима и цефуроксима аксетила (123 и 94 случаев соответственно).

Традиционно наиболее аллергенными среди всех антибактериальных препаратов считаются пенициллины. Первое сообщение об аллергии на пенициллин было опубликовано в 1946 г., а через три года был зафиксирован первый случай смерти по причине анафилаксии. В настоящее время частота возникновения аллергических реакций на фоне терапии пенициллинами составляет приблизительно 2%, однако данные разных исследований значительно отличаются (от 1 до 10%). Развитие аллергических реакций при применении цефалоспоринов фиксируется реже – в 2-18% случаев (В.Г. Алексеев, 2009), при этом основной риск сопряжен с приемом препаратов I и II генерации (А.П. Виктор и соавт., 2006). Перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины I поколения диагностируется у 10% больных, на пенициллины и цефалоспорины II-III поколений – у 1-3% пациентов.

В отличие от пенициллинов, прием которых провоцирует развитие побочных эффектов преимущественно со стороны кожи (крапивницы, зуд, эритемы, экзантемы) более чем в 40% случаев, применение цефалоспоринов ассоциируется в первую очередь с риском развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 13,9% эпизодов), таких как диарея, тошнота, рвота, повышение уровней трансаминаз. Например, прием цефтриаксона в 20-46% случаев приводит к развитию билиарного сладжа (G.L. Mandell, 2005). Таким образом, одной из актуальных задач антибиотикотерапии является профилактика нарушений со стороны ЖКТ, прежде всего минимизация вероятности возникновения антибиотикассоциированной диареи.

Благодаря технологии Prodrug (пролекарство), антибиотик поступает в кишечник в неактивной, инертной форме.

На этапе всасывания пристеночно запускается процесс дезтерификации (гидролиза) молекулы пролекарства. В результате образуется активный антибиотик, который всасывается и поступает в системный кровоток. Таким образом, кишечная микрофлора практически изолирована от контакта с активным антибиотиком, что, в свою очередь, минимизирует риск развития дисбиотических изменений и антибиотикассоциированной диареи.

К настоящему времени накоплен значительный опыт применения Цефотаксима и Цефодокса в терапии различных инфекций. Так, показана эффективность короткого (5-дневного) курса приема цефуроксима аксетила при присоединении бактериальной инфекции в случае острого бронхита. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании,

результаты которого были опубликованы в Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal (1995), принимали участие 537 пациентов. Авторы оценивали клиническую и бактериологическую эффективность и безопасность 5- и 10-дневного курсов лечения цефуроксима аксетилом (250 мг 2 р/сут перорально) в сравнении с 10-дневным курсом амоксициллином в комбинации с клавулановой кислотой (500 мг 3 р/сут перорально). Оказалось, что бактериологическая и клиническая эффективность 5-дневного курса приема цефуроксима сопоставима с таковой 10-дневного курса лечения амоксициллином/клавуланатом, при этом частота побочных эффектов при использовании цефуроксима аксетила была в 2,5 раза ниже.

В рамках недавно проведенного отечественного многоцентрового (в 8 клиниках Украины) открытого исследования ЦЕФ-ПРОСТО изучали эффективность и переносимость цефодоксима проксетила (Цефодокса) у детей с нетяжелыми внегоспитальными пневмониями. В исследовании приняли участие 225 пациентов в возрасте от 5 мес до 18 лет, госпитализированных в педиатрические стационары с диагнозом нетяжелой внебольничной пневмонии. С момента госпитализации в педиатрическое отделение и при соответствии критериям включения/исключения в испытание использовался Цефодокс 10 мг/кг/сут в 2 приема (в таблетках или суспензии). В целом эффективность лечения Цефодоксом была оценена в 3 балла (высокая эффективность) у 198 (88%) пациентов, 2 балла (умеренная эффективность) – у 23 (10,2%) детей, только у 4 (1,8%) больных потребовалась замена препарата. Возникшие вследствие приема лекарственного средства гастроинтестинальные проявления классифицировались как легкие и не требовали отмены терапии. Так, тошнота без рвоты зарегистрирована у 1 (0,4%) ребенка, рвота – у 7 (3,1%) детей, диарея – у 2 (0,9%) больных. Рвота у 5 (2,2%) детей была однократной, а диарея (неоформленный или жидкий стул – чаще, чем обычно) – непродолжительной и не сопровождалась дегидратацией. Гастроинтестинальные проявления зарегистрированы у 10 (4,5%) пациентов из 221. Аллергических реакций не было выявлено ни в одном случае. Спустя 2 нед после завершения лечения Цефодоксом при оценке на амбулаторном этапе нарушения стула не наблюдались, что подтверждает высокий профиль гастроинтестинальной безопасности Цефодокса.

Переносимость данного препарата оценена в 3 балла (очень хорошая) у 211 (95,5%) из 221 ребенка, в 2 балла (хорошая) – у 1 (0,5%) пациента, в 1 балл (удовлетворительная) – у 9 (4,0%) детей. Средняя продолжительность терапии составляла

5-10 дней. Исследование продемонстрировало высокую (88%) и умеренную (10,2%) эффективность Цефодокса в лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у детей и высокий профиль его безопасности (очень хорошая переносимость отмечена у 95,5% пациентов).

Л.Н. Боярская и соавт. изучали побочные действия цефалоспоринов III поколения при лечении детей младшего возраста с респираторными заболеваниями (2008), а также микробиологические эффекты цефодоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями, в частности, влияние препарата на количественный состав биотопа толстой кишки (2009). Оказалось, что назначение Цефодокса не вызвало появления гастроинтестинальных нарушений ни на протяжении приема препарата, ни при динамическом наблюдении детей в течение месяца после выздоровления.

В.В. Бережной и соавт. (2007) провели сравнительное исследование по изучению эффективности терапии гнойных синуситов у детей. В нем принимали участие 40 пациентов, которых рандомизировали в группу лечения амоксициллином/клавуланатом (n=20) либо Цефодоксом (n=20). Выздоровление наблюдалось у 75 и 90% больных соответственно, при этом в группе приема Цефодокса не было отмечено ни одного побочного явления вследствие приема антибактериального препарата, в то время как в группе амоксициллина/клавуланата у 4 (20%) детей отмечалось наличие нежелательных реакций, в том числе аллергической сыпи и диареи.

В крупном проспективном открытом исследовании ЦЕНТРА.И. Дядык и соавт. (2009) изучали эффективность и переносимость Цефодокса в лечении госпитальной пневмонии. Препарат продемонстрировал эффективность у 93,1% больных с внегоспитальной пневмонией, относящихся к третьей клинической группе. Переносимость терапии расценена как хорошая – умеренные по выраженности побочные действия развились лишь у 2 (2,3%) больных; ни в одном из случаев не возникла необходимость в отмене лечения.

Таким образом, минимизация нежелательных эффектов антибактериальной терапии, особенно в педиатрической практике, является важной задачей клиницистов. Одними из путей достижения этой цели являются выбор препарата, характеризующегося наименьшим риском возникновения побочных действий, влияющего на сокращение длительности лечения при сохранении высокой эффективности; точное следование инструкции и возрастным дозировкам.

Подготовила Татьяна Канцидайло



ОМУ



оків –
йомі
оків –
/.

летки, вкриті
спричинені
ж у випадках
фекцією або
и, фолікуліт,
в (таблетки);
ня абсорбції,
(мг), яку слід
усит - 200 мг
00 мг двічі на
фурункули,
утливими до
ння, бронхіт,
ит, виразки у
ня волосся,
метрорагія,
ня смакових
я, кандидоз,
і креатиніну,
ічна анемія,
удота.

дження на
и здоров'я.