

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

С.С. Постников, профессор

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

E-mail: rsmu@remu.ru

Представлены сведения о негативном влиянии некоторых лекарственных средств на организм ребенка.

Ключевые слова: антибиотики, побочные эффекты, детский организм, лекарство.

К сожалению, безвредных лекарств нет и более того – по-видимому, быть не может. Невозможность в целом ряде случаев избежать побочных эффектов (ПЭ) определяется 2 обстоятельствами: во-первых, любое лекарство – так или иначе чужеродное организму химическое соединение, во-вторых, создание строго селективных препаратов, т.е. лекарственных средств (ЛС), действующих только на определенные нужные врачу и больному структуры организма, вряд ли в принципе возможно. Так что мечта П. Эрлиха о лекарстве – «волшебной пуле», которая достигла бы цели, не нанося попутного ущерба, все-таки утопична.

Актуальность темы ПЭ непреходяща, поскольку связана с одним из 3 главных принципов фармакотерапии – безопасностью лечения (2 других – эффективность и доступность), а может быть, и самым главным: вспомним древних с их *primum non nocere*.

ПЭ ЛС служат причиной обращения к специалистам 2–3% больных от общего их числа. Они являются причиной поступления в отделение интенсивной терапии в 3% случаев и в общие (терапевтические) отделения – в 0,3%. Побочные реакции на лекарства встречаются также у 10–20% госпитальных больных и оказываются причиной смерти приблизительно в 0,3% таких случаев, т.е. лекарственная терапия – фактор риска.

Важность этой темы определяется еще и тем обстоятельством, что наблюдается неизменный рост числа выпускаемых во всем мире лекарств – как оригинальных, так и (что особенно важно) их копий (дженериков), а значит, вполне предсказуем рост частоты и выраженности ПЭ.

Понятно, что возникновение таких реакций серьезно ограничивает возможности фармакотерапии. Вот почему во всех развитых странах созданы специальные службы безопасности в виде фармакологических комитетов, отвечающих за доступ лекарств на национальный рынок, и комитетов (фондов, ассоциаций), занимающихся сбором сведений о негативных реакциях и их анализом.

Согласно определению ВОЗ, к ПЭ относится «любая реакция на лекарства, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболевания».

По патогенезу ПЭ ЛС подразделяются на:

- сопутствующие нежелательные фармакологические действия;
- токсические действия;
- аллергические реакции;
- лекарственная зависимость.

Нет сомнения в том, что ЛС (в частности, антибиотики – АБ) помогают возвращать к жизни больных. Но необходимо понимать и другое: они могут значительно изменить характер течения заболевания (лекарственный патоморфоз), индуцировать резистентность к терапии и суперинфекцию, а также генерировать новое заболевание (например, пенициллиновый миокардит) или даже быть причиной смерти (пенициллиновый шок). Вот почему наряду со службами лекарственной безопасности в ряде стран (в том числе – в России) созданы комитеты за разумную политику в области применения АБ.

Далее пойдет речь о наиболее тяжелых, «увечных», токсических действиях АБ, обусловленных их кумуляцией в определенных органах и тканях.

Факторы, предрасполагающие к развитию токсических реакций: возраст больного (полярные возрастные группы: прежде всего – дети раннего возраста и пожилые люди); комбинированность терапии (сочетание в одной «связке» 2, например, нефротоксичных АБ); дисфункция элиминирующих органов; доза, длительность лечения и агрессивность самого ЛС; тяжесть состояния; узкий терапевтический спектр (например, у аминогликозидов – АМГ) и, как это ни обидно звучит, недостаточная подготовка специалистов в области антибиотикотерапии, что нередко приводит к неоправданному или недостаточно обоснованному назначению АБ.

По некоторым данным, от 10 до 30% больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации в хирургических отделениях получают АБ по поводу «температуры», «ухудшения в состоянии» и др., что дополняет отсутствие политики в области антибиотикотерапии, регламентирующей их продажу и отпуск хотя бы по 2 критериям: безопасность и стоимость. Необходимо избавиться от одного из самых распространенных заблуждений, что каждый желающий может назначить себе АБ и купить любой из этих препаратов.

Справедливости ради следует сказать, что в выделении и описании ПЭ есть объективные трудности, в частности фармакогенетического характера, порождающие значительные межэтнические и межиндивидуальные колебания в чувствительности к токсическому действию ЛС и невозможность в полной мере руководствоваться данными эксперимента при лечении больных.

Необходимо отметить еще одну трудность в распознавании ПЭ – отсроченность (иногда – весьма значительную) в их развитии, длительный латентный период (например, эмбриотоксическое действие стрептомицина с развитием в последующем глухоты, кардиотоксическое действие рубомицина, которое спустя только несколько лет проявляется дилатационной кардиомиопатией).

Известно также, что чем больше объем распределения ЛС и его способность накапливаться в различных органах и тканях в высоких концентрациях, тем большее количество самых разнообразных ПЭ оно потенциально способно вызвать.

Многие ЛС обладают некоторой специфичностью токсического действия, определенной тканевой и органной «привязанностью» (селективная токсичность по П. Эрлиху); вот почему выделяют лекарства с преимущественно гепато-, нефро-, гемато-, остеотоксичностью. По этой своеобразной «визитной карточке» часто можно выделить «виновный» препарат из группы других, которые применялись одновременно с ним.

Цефалоспорины (ЦФ) известны с 1945 г. ЦФ относятся к β-лактамам АБ, т.е. содержат, как и пенициллины, β-лактамное кольцо. Но в отличие от последних β-лактамное кольцо у ЦФ соединено не с 5-членным тиазолидиновым (пенемным) кольцом, а с 6-членным дигидротиазиновым – цефемным. β-лактамное и цефемное кольца образуют 7-аминоцефалоспориновую кислоту – вообще ядро молекулы всех ЦФ.

Будучи ионизированными субстанциями, ЦФ имеют низкую жирорастворимость и плохо проникают в ткани и лейкоциты, глазную жидкость и ткань предстательной железы. Однако в интерстициальную жидкость они проникают достаточно хорошо.

Главный путь удаления ЦФ из организма – клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. Поэтому у большинства ЦФ $T_{1/2}$ ¹ – всего 1–2 ч. Исключение составляет цефтриаксон (роцефин), чье уникальное триазиноное кольцо удлинит $T_{1/2}$ до 8–9 ч. К тому же тубулярная секреция у цефтриаксона почти отсутствует.

Все ЦФ потенциально нефротоксичны. Нефротоксичность проявляется обычно при введении ЦФ в очень высоких дозах – так называемый дозозависимый токсический эффект. Исключение составляют цефалоридин и цефалоглицин, нефротоксический эффект которых наблюдается при терапевтических дозах, но если лечение продолжается достаточно долго отмечают времязависимый эффект. Нефротоксичность ЦФ может усилиться при одновременном применении АМГ, амфотерицина В и в случае фонового почечного заболевания, а также при использовании петлевых диуретиков – фуросемида и этакриновой кислоты, так как, вызывая дегидратацию тканей, они увеличивают концентрацию в них АБ.

У всех больных, если доза ЦФ была подобрана в соответствии с почечной функцией и при этом не использовались другие нефротоксические средства, риск реальных повреждений минимален. Однако клиническая реальность такова, что многие больные, которым показано лечение ЦФ, уже имеют скомпрометирован-



ную функцию почек вследствие либо возраста, либо заболевания почек, т.е. им требуется лечение другими лекарствами. Те тоже могут давать нефротоксический эффект (например, цисплатин, циклоспорин, индометацин, ванкомицин).

Снизить риск нефротоксичности β-лактамов можно, применяя их в виде пролонгированной (6-часовой) или непрерывной (24-часовой) инфузии. Тогда не возникает пиковых концентраций и используется меньшая, чем при интермиттирующем введении, доза. В таких случаях β-лактамы используются в режиме монотерапии, что исключает потенцированную нефротоксичность (Зайцев А.Л. и др., 2003).

Цефтазидим, как и другие широко используемые ЦФ III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), обладает слабой (менее чем в 2% случаев) нефротоксичностью.

Аминогликозиды (АМГ). К ним относят соединения, в состав которых входят 2 или более аминокислот, соединенных гликозидной связью с ядром молекулы – аминоциклитолом.

Большинство первых АМГ – природные АБ (грибки рода *Streptomyces* и *Micromonospora*). Новейшие АМГ – амикацин (производное канамицина А) и нетилмицин (полусинтетическое производное гентамицина) – получены путем химической модификации природных молекул.

АМГ эффективны при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Как старые (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин), так и новые (гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин) АМГ обладают широким спектром действия, бактерицидностью, близкими фармакокинетическими свойствами, сходными особенностями побочных и токсических реакций (ото- и нефротоксичность) и синергизмом² взаимодействием с β-лактамами.

При введении через рот АМГ всасываются плохо, и поэтому для лечения инфекций вне кишечной трубки пероральный прием препаратов не используется. Однако АМГ могут в значительной мере абсорбироваться (особенно у новорожденных) при местном применении с поверхности тела после ирригации или аппликации и оказать через системный эффект нефро- и нейротоксическое действие.

¹ $T_{1/2}$ – период полувыведения.

² Синергизм – совместное действие лекарственных веществ, взаимно усиливающее эффект действия каждого из них.

АМГ проникают через плаценту, накапливаются у плода (около 50% материнской концентрации) с возможным развитием тотальной глухоты. Не подвергаясь биотрансформации, они выводятся из организма в основном путем клубочковой фильтрации. Из-за преимущественно почечного пути выведения (элиминации) все АБ этой группы потенциально опасны, только в разной степени. Возможно развитие тубулярного некроза с острой почечной недостаточностью (ОПН). По признаку нефротоксичности АМГ могут быть расположены в следующем порядке: неомицин>гентамицин>тобрамицин>амикацин>нетилмицин (Запруднов А.М., Григорьев К.И., Мазанкова Л.Н., 1998).

Нефротоксичность АМГ (2–10%) чаще развивается у детей раннего возраста и пожилых людей – возрастзависимый токсический эффект. Вероятность нефротоксичности возрастает с увеличением суточной дозы, длительности лечения (более 10 дней), кратности введения и зависит от серьезности почечной дисфункции, одновременного применения петлевых диуретиков и(или) амфотерицина В.

Нарушение азотовыделительной функции почек как проявление почечной недостаточности (повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки) выявляется лишь при существенном поражении почек.

Почками кумулируется до 40% гентамицина, распределяемого в тканях больного (в коре почек – более 80% «почечного» АБ). В корковом слое почек концентрация гентамицина превышает наблюдаемое в сыворотке крови более чем в 100 раз. Следует подчеркнуть, что для гентамицина характерна более высокая степень канальцевой реабсорбции и большее накопление в корковом слое почек, чем у других АМГ. Находясь в клетках, препарат ингибирует лизосомальную фосфолипазу и сфингомиелиназу, что вызывает лизосомальный фосфолипидоз и клеточный некроз. Лечение высокими (7 мг/кг в день) дозами гентамицина может сопровождаться острым тубулярным некрозом с развитием ОПН и необходимостью гемодиализа в отдельных случаях. Как правило, наблюдается полное восстановление функции почек после отмены препарата.

К факторам, повышающим нефротоксичность гентамицина, относятся гиповолемия, одновременное использование других нефротоксических ЛС (гидрокортизон, индометацин, фуросемид и этакриновая кислота, цефалоридин, циклоспорин, амфотерицин В), рентгеноконтрастных веществ. Частота возникновения нефротоксических реакций при лечении гентамицином варьирует от 10–12 до 25% и даже 40% в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Отсюда – необходимость лекарственного мониторинга для АМГ.

Ототоксичность АМГ. При применении стрептомицина, гентамицина, тобрамицина чаще возникают вестибулярные расстройства, а канамицин и его производное амикацин преимущественно влияют на слух. Однако эта избирательность сугубо относительна, и у АМГ отмечается «широкий» спектр ототоксичности. Так, гентамицин проникает и длительно сохраняется в жидкости внутреннего уха, в клетках слухового и вестибулярного аппарата. Его концентрация в эндо- и перилимфе значительно выше, чем в других органах; на уровне 1 мкг/мл (как в крови) она сохраняется в течение 15 дней после прекращения лечения, что вызывает дегенеративные изменения во внешних клетках мерцательного эпителия

основной извилины улитки. В клинической картине этим изменениям соответствует нарушение слуха в пределах высоких тонов, а по мере продвижения дегенерации к верхушке улитки – также средних и низких тонов. К ранним обратимым проявлениям вестибулярных расстройств (через 3–5 дней от начала применения препарата) относятся головокружение, шум в ушах, нистагм, нарушение координации. При длительном применении АМГ (более 2–3 нед) происходит замедление их выведения из организма с повышением концентрации во внутреннем ухе, в результате чего могут развиваться тяжелые инвалидизирующие изменения органов слуха и равновесия. Однако в случае с гентамицином не выявлено достаточной корреляции между его концентрацией во внутреннем ухе и степенью ототоксичности, и в отличие от канамицина, мономицина и неомицина глухота при лечении гентамицином практически не развивается. Вместе с тем АМГ выражено варьируют по частоте возникновения этих нарушений. Так, в одном из исследований показано, что амикацин вызывает нарушение слуха в 13,9% случаев, гентамицин – у 8,3% больных, тобрамицин – у 6,3%, а неомицин – у 2,4%. Частота вестибулярных нарушений составляет соответственно 2,8; 3,2; 3,5 и 1,4%.

Ототоксические реакции при лечении гентамицином чаще развиваются у детей, чем у взрослых. Новорожденные являются группой повышенного риска по развитию ототоксических реакций в связи с незрелостью механизмов элиминации, меньшей скоростью клубочковой фильтрации. Однако, несмотря на широкое применение гентамицина у беременных и новорожденных, неонатальная ототоксичность регистрируется исключительно редко.

Слуховые и вестибулярные токсические эффекты тобрамицина также связаны с его передозировкой, длительностью лечения (10 дней) и особенностями больных – нарушенная почечная функция, обезвоживание, получение других лекарств, также обладающих ототоксичностью или препятствующих элиминации АБ.

Часто ототоксичность клинически себя не проявляет, в других случаях больные испытывают головокружение, шум в ушах, потерю остроты восприятия высоких тонов по мере прогрессирования процесса. Симптомы поражения органа слуха обычно начинают появляться спустя длительное время после отмены препарата. Однако известен случай, когда ототоксичность развилась после однократного введения тобрамицина (Моисеев В.С., 1995).

Наличие в 1-м положении молекулы амикацина 4-амино-2-гидроксибутирилмасляной кислоты обеспечивает не только защиту АБ от разрушающего действия большинства ферментов, продуцируемых устойчивыми штаммами бактерий, но и является причиной меньшей ототоксичности, чем у других АМГ (кроме нетилмицина): слуховые нарушения – у 5%, вестибулярные – у 0,65% на 1500 лечившихся этим АБ. Тем не менее нет доказательств прямой корреляции между наличием АМГ в тканях и повреждением органов слуха и равновесия. Именно поэтому было высказано предположение о наличии у отдельных больных генетической предрасположенности к повреждающему воздействию АМГ (Абакаров М.Г., 2003). Это подтверждается открытием в 1993 г. у 15 больных с тугоухостью из 3 китайских семей после лечения АМГ генетической мутации A1555G позиции 12S rRNA, кодирующей митохондриальные ферменты, что не было

обнаружено у 278 пациентов без тугоухости, также получавших АМГ. Это позволило сделать вывод, что применение АМГ является пусковым механизмом для фенотипического выявления этой мутации.

В последние годы приобретает все большую популярность новый режим дозирования АМГ – однократное введение всей суточной дозы гентамицина (7 мг/кг) или тобрамицина (1 мг/кг) в виде 30–60-минутной инфузии. При этом исходят из того, что АМГ дают концентрационно-зависимый бактерицидный эффект, и поэтому отношение $Stax/mic > 10$ является адекватным предиктором клинико-бактериологического эффекта.

Эффективность нового способа введения АМГ была показана при инфекциях различной локализации – абдоминальных, респираторных, мочеполовых, кожных и мягкотканых, как острых по течению, так и хронических (муковисцидоз). Однако возникающие при однократном введении пиковые концентрации АМГ, нередко превышающие 20 мкг/мл, не только не уступают, но даже превосходят по безопасности обычное 3-разовое применение АМГ (возможно, за счет более длительного отмывочного периода).

Тетрациклины. Тетрациклины накапливаются в костной ткани, особенно молодой, пролиферирующей. Вследствие своей липофильности тетрациклины проникают через плацентарный барьер и откладываются в костях плода (в виде лишенных биологической активности хелатных комплексов с кальцием), что может сопровождаться замедлением их роста.

Применение тетрациклиновых АБ у детей дошкольного возраста приводило к отложению препаратов в зубной эмали и дентине, что вызывало гипоминерализацию зубов, их потемнение (дисколорацию), гипоплазию зубной эмали, увеличение частоты кариеса, выпадение зубов. Поэтому использование тетрациклинов у беременных, кормящих грудью (тетрациклин проникает в грудное молоко) и детей до 8 лет запрещено.

При неосторожном или ошибочном применении тетрациклинов в большой дозе (более 2 г в день) может развиться тубулярный некроз с клиникой ОПН и необходимостью в отдельных случаях гемодиализа.

Амфениколы принадлежат к числу тех групп АБ, которые или не развиваются вовсе (как, например, тетрациклины) или развиваются ограниченно, как АМГ. Связано это с нередко тяжелыми последствиями их применения.

Липофильность хлорамфеникола (левомицетина), особенно ароматическая нитрогруппа в его молекуле, дают ему возможность проникать и накапливаться в костном мозге, угнетая его функцию и вызывая миелотоксический эффект.

Различают 2 типа угнетения кровяной системы при лечении левомицетином: 1) обратимые нарушения кровяной системы, проявляющиеся уменьшением числа эритроцитов, замедлением скорости их созревания, снижением числа ретикулоцитов, нарушением синтеза Hb – эритротоксический эффект; 2) гипопластическая или апластическая анемия с прогрессирующим необратимым течением.

Тип угнетения (тип реакции кровяной системы на левомицетин) зависит от продолжительности лечения, дозы, возраста и индивидуальной чувствительности больного ребенка, состояния органов элиминации. Кумуляция препарата в случае нарушения биотрансформации и(или) снижения клубочковой фильтрации происходит в печени или в крови.

Так, парацетамол (ацетаминофен), являясь гепатотоксическим средством, тормозит метаболизм левомицетина в печени, увеличивая его T_{1/2}.

Токсическое действие левомицетина на кровяную систему дозозависимо и проявляется (в 45–70%) при применении максимальных суточных и курсовых доз. Это – следствие нарушения функции митохондриальных ферментов, в частности угнетения синтеза феррохелатазы, ответственной за финальную стадию синтеза гема и захват железа предшественниками эритроцитов, что и объясняет угнетение левомицетином эритропоэза. Нарушение кровяной системы обычно развивается через 3–5 дней от начала лечения и проявляется снижением уровня Hb, числа ретикулоцитов, подъемом концентрации железа в сыворотке крови.

У детей с наследственно обусловленным дефектом эритроцитарной Г-6-ФДГ следствием накопления левомицетина в эритроцитах может быть гемолитический криз – идиосинкразическая реакция (подобный феномен возможен и в случае применения сульфонамидов).

Возникновение апластической анемии (1:24 000 – 1:40 000) не всегда зависит от дозы и длительности применения препарата: в ряде случаев она развивается даже после однократного введения. Но чаще признаки аплазии фиксируются через 2–5 нед после окончания приема этого АБ.

Поскольку большинство осложнений такого рода встречается у детей до 12 лет, высказывается предположение о генетически обусловленных ферментных аномалиях, в результате которых нитрогруппа левомицетина превращается в нитрозо- и гидроксиламиновые метаболиты, вызывающие тяжелые повреждения костного мозга.

Один из наиболее опасных токсических эффектов хлорамфеникола, который отмечают преимущественно у новорожденных, особенно недоношенных, – «серый синдром» с высоким уровнем летальности. В других возрастных группах он отмечается крайне редко (возрастзависимый характер синдрома). Это осложнение возникает вследствие незрелости (или дефектности) ферментных систем печени и накопления в связи с этим неметаболизированного левомицетина. Токсичные концентрации левомицетина блокируют в митохондриях клеток печени, сердца, легких, скелетных мышц транспорт кислорода, в результате чего на 3–4-й день после начала терапии хлорамфениколом в больших дозах развиваются трудно устранимый метаболический ацидоз, сердечно-сосудистый коллапс и др.

Обычно «серый коллапс» возникает при высокой концентрации препарата в плазме крови (более 50 мкг/мл). Однако в отдельных случаях он может развиваться и при низких концентрациях (35 мкг/мл), а в других – не выявляться даже при концентрациях, превышающих 50 мкг/мл.

Гликопептиды (ванкомицин). Нефротоксичность – наиболее значимая побочная реакция этого АБ, так как ванкомицин выводится из организма преимущественно (до 90%) почками. Частота побочных эффектов – 5–7%.

Существуют наиболее уязвимые группы больных, у которых нефротоксичность может развиваться чаще, в связи с чем им рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Это:

- больные, получающие, кроме ванкомицина, другие нефротоксичные ЛС;
- диализные больные;

- пациенты полярных возрастных групп: дети, прежде всего – новорожденные, и лица пожилого возраста;
- больные, получающие ванкомицин либо в больших дозах (при менингите), либо длительным курсом (при эндокардите).

Нефротоксический эффект ванкомицина в ряде случаев в сроки от 1 дня до 6 нед от начала лечения проявляется ОПН как следствие тубулоинтерстициального нефрита. Симптоматика ОПН может быстро регрессировать после отмены препарата или принять необратимый характер с летальным исходом. Другое возможное тяжелое осложнение терапии ванкомицином – развитие синдромов Стивенса–Джонсона и Лайела с высокой летальностью. Особенность ванкомицин-индуцированного синдрома Лайела – наличие эозинофилии и тубулоинтерстициального нефрита (Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., 2004).

Итак, любое лекарство (а значит, и АБ) – обоюдоострое оружие, что, кстати, было подмечено и отражено в древнерусском определении, где словом «зелье» обозначали и лечебное, и ядовитое средство. Поэтому, назначая фармакотерапию, не следует в дальнейшем оставлять больного один на один с лекарством. Для некоторых больных это может плохо кончиться. Делая акцент на терапевтический эффект, нельзя умалять значение другого важнейшего правила лечения – безопасности. Утрата бдительности делает медицинского работника не готовым к нужным действиям при возникновении неблагоприятных реакций, что может иногда привести к непоправимым последствиям.

Рекомендуемая литература

Абакаров М.Г. Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо; токсичность, идиосинкразия или частотный резонанс? // Качественная клиническая практика. – 2003; 4: 96–99.

Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия: Справочное руководство для врачей. – М., 2001.

Зайцев А.А., Карпов О.И., Сужен Р. Клинико-экономическая оценка оптимизации введения цефтазидима // Качественная клиническая практика. – 2003; 2: 80–86.

Запруднов А.М., Григорьев К.И., Мазанкова Л.Н. Новые макролиды в педиатрии. – М., 1998.

Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Т. 1. – М.: Медицина, 1991. – С. 265–304.

Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков // Качественная клиническая практика. – 2002; 2: 53–63.

Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Спектр безопасности ванкомицина // Качественная клиническая практика. – 2004; 2: 36–48.

Kruger K. et al. Once daily dosage of intravenous tobramycin in patients with cystic fibrosis – increased risk for cochlea damage? 24-th European CF Conference. – Vienna, 2001.

ANTIBIOTIC INTOLERANCE

Professor S.S. Postnikov

N.I. Pirogov Russian State Medical University

The paper gives information on the negative effects of some medicines on the child's organism.

Key words: antibiotics, adverse reactions, child's organism, drug.