**Азизова Р.А., Мухитдинова М.И., Хакбердиева Г.Э., Касимова Ш.Ш.
Нежелательные действия антибиотиков в фармакотерапии**

Ташкентский педиатрический медицинский институт

doi: 10.18411/sr-10-04-2019-59

idsp: sciencerussia-10-04-2019-59

Аннотация

В современной медицинской практике, особенно в педиатрии имеет место возникновение побочных эффектов при взаимодействии лекарственных препаратов и при проведении медицинских процедур, в силу недостаточной индивидуализации лечения с учётом особенностей пациентов. Прогресс медицинской науки - введение в медицинскую практику новых высокоактивных лекарственных средств обеспечивают выздоровление больных, но с другой стороны возрастает степень опасности от медицинской помощи. Назначая препарат, врач должен постоянно помнить о побочных эффектах препаратов и, зная их, обеспечить безопасность фармакотерапии. О выявленных побочных эффектах препаратов врач своевременно должен сообщить в Фармакологический Комитет.

Ключевые слова: Современная медицина, фармакотерапия, антибиотики, побочные эффекты, обеспечение безопасности фармакотерапии.

Abstract

In modern medical practice, especially in pediatrics there is the occurrence of side effects in the interaction of drugs and medical procedures, because of lack of individualization of treatment taking into account the characteristics of the patients. Progress in medical science - the introduction into medical practice of new highly active drugs and vaccines provide recovery of patients, but on the other hand increases the degree of danger of the medical care. The doctor, appointing the drug should always remember about the side effects of drugs, and, knowing them, to ensure the safety of pharmacotherapy. On the side-effects of drugs the doctor should promptly inform Pharmacological Committee.

Keywords: Modern medical practice, pharmacotherapy, Antibiotics, side effects, ensure the safety of pharmacotherapy.

Антиинфекционная химиотерапия представляет особую разновидность фармакотерапии, подразделяясь на две большие группы, способствующие на продолжительности жизни. Из этих препаратов группа антибиотиков по всему миру применялись и применяются очень широко до настоящего времени, арсенал которых пополняются с каждым днём, расширяются и обновляются. Прогресс медицинской науки приводит к введению в медицинскую практику новых высокоактивных лекарственных средств, способствующие выздоровлению больных, но с другой стороны степень опасности от медицинской помощи возрастает.

Если во второй половине XX века антибиотики были синтезированы около 8000, то до нашей времени насчитываются больше 15000 разновидностей (Белоусов). По статистическим данным более 50% заболеваний имеют инфекционную природу. От всех лекарств на долю противомикробных препаратов приходится 20%, применяемых в настоящее время в медицине и наиболее значительное место среди этих препаратов занимают антибиотики. Ошибочное назначение антибиотиков при заболеваниях неинфекционной природы приводит к возникновению нежелательных эффектов, задержке принятия действительно необходимых мер, неправильным выводам неэффективности препарата с привлечением других альтернативных и резервных антибиотиков. [3,6].

При инфекционном заболевании необходимо провести идентификацию инфекционного агента. До назначения антибиотика надо правильно взять инфекционный

материал (мазок, секрет и пр.) и направить его на посев. И очень важно при этом руководствоваться общими принципами антибактериальной терапии и учитывать возрастные особенности детского организма. Это входит в обязанность лечащего врача. В повседневной практике врачей терапевтов и педиатров приходится очень часто прибегнуть к назначениям антибактериальных средств, хотя, по мнению ведущих экспертов в половине случаев назначаются необоснованно. Использование в педиатрии антибиотиков вообще, а цефалоспоринов и аминогликозидов в частности, регламентируется рядом особенностей детского возраста, главной чертой, которого является постоянное изменение физиологических процессов, определяющих характер фармакодинамики фармакокинетики антибактериальных препаратов (Г.А.Самсыгина).[8].

Перед рассмотрением конкретных групп антибиотиков необходимо остановиться на общих принципах, положенных в основу их использования. Основные правила применения антибиотиков (и других противомикробных средств) были сформулированы еще Паулем Эрлихом и Александром Флемингом. Основной принцип – антибиотики этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний. При применении бактериостатических антибиотиков терапевтический эффект наступает через 3—4 дня и продолжительность лечения больше в среднем 10—14 дней. Для снижения опасности проявления нежелательных эффектов при возможности выбора препарата, предпочтение следует назначению антибиотикам узкого спектра действия таких, как: естественные пенициллины, изоксазопенициллины, линкозамиды, ристомидин, гликопептиды, фузидин. При сочетанной инфекции чаще пользуются антибиотиками широкого спектра действия: аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины, цефалоспорины, аминогликозидные препараты, левомецетин, тетрациклины, фосфомидин, рифампицины, макролиды, карбапенемы[1,6]..

При выборе препарата для тяжелобольных со сниженным иммунитетом (новорожденные, часто болеющие дети, старики, пациенты, получающие иммунодепрессивные препараты и т.п.) следует отдать предпочтение бактерицидным антибиотикам. Кроме того при применении антибиотиков — препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной), чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию (СТК) в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии.

Интенсивные изменения в становлении функций важнейших органов и систем, постоянство внутренней среды растущего организма происходит в основном первые три года, но наиболее выражены эти изменения в первый месяц жизни. Огромное влияние на абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию всех без исключения препаратов, в том числе и антибактериальных, оказывают гестационный и хронологический возраст ребенка. Выбор оптимального пути введения препарата зависит от его биодоступности. Из всего многообразия постоянно меняющихся физиологических процессов в растущем и развивающемся организме ребенка наибольшим влиянием обладает фармакокинетика антибактериальных препаратов, то есть характер и интенсивность абсорбции препарата (это связано с особенностями желудочно-кишечного тракта при приеме лекарственных средств внутрь и особенностями гемодинамики и метаболизма при парентеральном введении лекарственных средств). А также имеет значение уровень активности ферментных систем, связанный с возрастом и степенью зрелости, объем экстрацеллюлярной жидкости и концентрация белка в плазме крови, также зависящие от возраста и степени гестационной зрелости; функциональная зрелость экскретирующих органов.[2,7].

Кроме того, определенную роль играет значительно более высокая активность фермента 12-перстной кишки бета-глюкоурамидазы, отмеченная у детей первых месяцев жизни, особенно у новорожденных. Бета-глюкоурамидаза обуславливает деконъюгацию

некоторых антибактериальных препаратов, выводимых через билиарный тракт, что в свою очередь вызывает их последующую реабсорбцию в кровь и более высокую пиковую концентрацию в крови. Другой особенностью является то, что раннее детство - это период становления кишечного биоценоза. Первые 2-3 суток жизни характеризуются низкой микробной контаминацией желудочно-кишечного тракта, а на 3-5 сутки жизни степень микробной контаминации возрастает. Назначение антибиотиков в педиатрии должно иметь рациональный и индивидуальный подход, т.к. антибиотики способны грубо нарушать многие процессы в организме ребенка.

Антибиотики оказывают существенное влияние на кишечный биоценоз, особенно этим отличаются препараты с двойным путем выведения (почечным и печеночным). Эти антибиотики способствуют бурной пролиферации грибов рода *Candida*. Помимо особенностей желудочно-кишечного тракта на биотрансформацию лекарственных веществ в детском возрасте большое влияние оказывают особенности метаболизма растущего организма. В этом отношении важную роль играет активность глюкуронилтрансферазы печени, участвующей в конъюгации ряда антибиотиков и уровень тубулярной экскреции конъюгатов препаратов. У недоношенных новорожденных эти особенности гомеостаза выражены значительно сильнее и длительнее, чем у доношенных. Следует отметить, что предшествующая, в частности, внутриутробная патология может существенно сказываться на функциональном состоянии почек. Наблюдения авторов (Ю.В.Белоусов, 1996) и данные литературы показывают, что у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, наблюдается отчетливая функциональная недостаточность почек, обусловленная незрелостью, более значимой степенью олигоневрии, более поздним становлением тубулярных функций. При врожденной инфекции в части случаев отмечается врожденный интерстициальный нефрит, способствующий развитию нефротоксического эффекта таких антибиотиков, как цефалоспорины, аминогликозиды.[5,6].

Для недоношенных новорожденных, новорожденных и детей раннего возраста (до 1 года) препаратами выбора в первую очередь из антибиотиков должны быть пенициллины (бензилпенициллин, оксациллин, ампициллин, амоксициллин), цефазолин (цефалоспорин I поколения), цефотаксим и цефтриаксон (цефалоспорины III поколения), эритромицин, линкомицин, нистатин, леворин. Хотя, эти ЛС исправляются очень хорошо с инфекциями но, выявляться при их применении и теневая сторона, как неблагоприятные последствия (нежелательные реакции, побочные действия), являются серьезным и опасным для жизни больного[4,7, 11,12,18].

В медицинской литературе очень много встречается терминов для определения этих неблагоприятных последствий лекарственной терапии: «побочное действие лекарств», «побочные эффекты лекарств», «лекарственная болезнь», «медикаментозная патология», «лекарственная идиосинкразия», «лекарственные осложнения» и др. Однако понятие «Побочное действие лекарственных средств» (ПДЛС) по мнению ряда авторов (И.С.Чекман, В.Г.Кукес, К.Н.Наджимутдинов и др.), является наиболее подходящим для объединения всех нежелательных последствий проводимой фармакотерапии.

Синонимами термина «побочные действия лекарств» являются: лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные заболевания. По данным ряда авторов частота ПДЛС колеблется в довольно широких пределах, составляя в среднем около 7%. В условиях стационара побочные эффекты возникают чаще и составляют по различным данным от 10 до 35% , причем у 0,24-5% больных ПД ведут к летальным исходам (В.Г.Кукес, 2004). Согласно статистическим данным лекарственные средства проявляют свое нежелательные действия у 10-20% амбулаторных больных, и у 25-50% больных, подвергавшихся интенсивной терапии. Более того, в 0,5% случаев эти нежелательные воздействия лекарственных средств оказываются опасными для жизни, а у 0,2% пациентов даже приводят к смерти. Кроме того высокая частота побочного действия

лекарств сама по себе является причиной не только развития новой заболеваемости и смертности но и увеличивает стоимость лечения [6, 12, 14, 17].

По данным О.С.Чурина и Л.В. Шукиль (2012) изучая нежелательных действий лекарств в период с 2005 по 2011 год из поступивших 231 сообщений о развитии нежелательных реакций на антибактериальные средств отмечается : на долю препаратов бета-лактамов антибиотиков – 43% (цефалоспорины -29%, пенициллины –14%). Согласно с литературными данными в спектре побочных действий при применении этих антибиотиков преобладали аллергические реакции -17%(цефалоспорины -11, пенициллины -6). Среди аллергических реакций отмечается: крапивница -82% , ангионевротический отёк -8%, анафилактический шок -5% , зуд кожи -5% сообщения соответственно. При применении аминогликозидов –12% и в спектре побочных действий преобладали нейротоксические реакции, которые проявлялись поражением слуховых ветвей VIII пары черепно- мозговых нервов, действием на вестибулярный аппарат, нервно-мышечной блокадой, парестезиями, головной болью, головокружением, атаксией-9%, что также согласуется с данными литературы. Больные с нарушением выделительной функции почек особенно подвержены нефротоксическому действию лекарств, связанной с их кумуляцией и созданием высоких концентраций в крови вследствие нарушения выделения. 6, 12, 14, 17

Так, например, для выявления таких побочных эффектов левомицитина, как угнетение кроветворения понадобилось 8 лет. Как Вы знаете, неблагоприятное влияние тетрациклина на зону роста костей у детей также было выявлено не сразу, что обусловило неоднократную смену противопоказаний к приему препарата: сначала возраст детей до 2х лет, затем до 8 лет и в настоящее время - до 12 лет и т.д.

Наиболее токсичными из всех препаратов, применяемых в клинике является группа аминогликозидов. Токсичность проявляется при превышении дозировок, длительности лечения, при комбинации между собой отдельных препаратов этой группы, назначении одновременно фуросемида. Препараты токсичны по отношению к VIII паре черепных нервов, почкам. Они оказывают курареподобное действие, блокируя нейромышечную проводимость (в особенности при одновременном проведении эфирного наркоза!). При последовательном назначении антибиотиков этой группы между ними необходим интервал не менее 12—14 дней, т.е. тот срок, в течение которого антибиотик выводится из перилимфы среднего уха (1, 4, 6).

Перидозировки и токсическое действие антибиотиков могут возникать при применении длительным курсом, а также на фоне нерациональных комбинаций, которое может способствовать значительному повышению силу не только бактериологического, но и токсического действия. Учитывая выше изложенные статистических данных, частое применение антибиотиков, способствуют повышению возможности передозировок и побочных реакций. Механизм токсического действия зависит от вида антибиотика, продуманного использования разных антибиотиков, дозирования по тяжести состояния, путей введения и определения курса терапии. В помощь практическим врачам всё ещё продолжается бесконечная борьба фармакологов с микрожизнью и она будет продолжаться, но выигрывает микроорганизм, так как, срок жизни микроорганизмов с их молниеносной сменой поколений и эволюционными «находками», ничтожны. Большое значение в ускорении этого процесса эволюции микроорганизмов имеют врачи, которые сами назначают направо и налево антибиотики самых разных групп завышая дозу на прием 50-100 мг. Клиническая картина передозировки антибиотиков неспецифична и характеризуются такими симптомами, как: тошнота, рвота, диарея, сыпь, расстройства систем гемостаза (свертывание крови) и гемопоэза (кроветворения). [5, 8, 9, 18].

По данным авторов Н.В.Агзамова и соавт. (1) при назначении антибактериальных препаратов отмечают что, аминогликозиды неактивны в отношении пневмококков; при приеме ампициллина внутрь, отмечается низкая биодоступность, отмечается высокая резистентность у детей *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к ко-тримоксазолу и на этот препарат

наблюдаются частые кожные аллергические реакции, а препараты фторхинолоны детям противопоказаны.

Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов.

Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является основанием к продолжению антибиотикотерапии.[1,2,3,18].

Анализы и результаты: Анализируя проводимую фармакотерапию листов назначений по историям болезни у больных 24 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, выявлено, что дети до поступления в стационар, получали антибиотикотерапию амбулаторно или самостоятельно (родители) – в 78% случаях. В стационаре фармакотерапия проводилась в соответствии со стандартом лечения. Полипрогнозии не отмечались. В основном с противомикробной целью назначались антибиотики цефалоспоринового ряда 3-его поколения :цефтриаксон в 67% и цефазолин в 33 % случаев, внутривенно и путь введения препаратов был парентеральным. У 17% больных антибиотики назначались выше максимальной дозы на 50-100мг/ сутки, по сравнению с тяжестью состояния болезни. У всех больных были проведены клинико-лабораторные, биохимические анализы и бактериологические посевы мокроты с определением чувствительности к антибиотикам.

По литературным данным препараты III поколения цефалоспоринов обладают следующими нежелательными реакциями: аллергическими, гепатотоксичностью, гематотоксичностью (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).Высокие дозы, неоправданное увеличение курса лечения и кратности применениямогут привести к возникновению нежелательных реакций.

Таким образом, в основе профилактики побочных действий антибиотиков лежит терапия со знанием общих свойств препаратов, механизмов действия, фармакокинетики, режимом дозирования (согласно инструкции по применению с учётом фармакокинетики препарата) и применения. Назначая рациональные комбинации с другими препаратами тот или иной антибактериальный препарат, врач обязан оценить необходимость его применения и состояние организма больного, своевременно уметь выявлять нежелательные реакции, которые в последствии могут привести к нарушению деятельности: ретикуло-эндотелиальной системы, нервно-мышечной передачи, вестибулярного аппарата или выделительной функции почек. Проведя фармакотерапию врач должен постоянно помнить о побочных эффектах препаратов и, зная их, обеспечить безопасность фармакотерапии. И о выявленных побочных эффектах препаратов должен своевременно сообщить в Фармакологический Комитет.Только при соблюдении этих условий антибиотикотерапия будет максимально эффективной и безопасной.

1. Агзамова Н.В., Мухитдинова М.И., Карабекова Б.А. Антибиотики в педиатрии Медицинский журнал Узбекистана. 2010г. № 5, стр. 84-87
2. А.С.Казаков, В.К.Лепяхин,А.В.Астахова . Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. Российский медико-биологический вестник имени И.П.Павлова №3, 2013.стр.70-76.
3. Б.А.Карабекова, М.И.Мухитдинова, Р.А.Азизова, Ш.Ш.Касымова, Г.Э.Хакбердиева, З.Н.Шерова, Т.Л.Хасаншина. Проблемы лекарственной ятрогении : «Научная дискуссия: Вопросы медицины» Сборник статей по материалам XXXIV-XXXVмеждународной заочной научно-практической конференции № 2 – 3 (26), Москва. Март 2015 г. С- 125 – 131.
4. КотлуковВ.К., Кузменко Л.Г. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра. Педиатрия 2008; 87: 6: 110-115.
5. Практическая пульмонология детского возраста (справочник- 3-е издание). Под ред. В.К. Таточенко. М., 2006.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ. — 2007.

7. Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 4., М., 2007. 206с.
 8. Рациональная фармакотерапия в педиатрии. Под ред. А.А. Баранова, В.В. Володина, Г.А. Самсыгина. М.: Литерра. 2007.
 9. Рациональная фармакотерапия при сосудистой патологии. Под ред. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Оганов Р.Г., Сирина Е.В. М.: Санкт-Петербург. 2014.
 10. Самсыгина Г.А. и др. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия. Consilium medicum 2005; 2, 4-8.
 11. Сидоренко С.В. Перспективы антибиотикотерапии респираторных инфекций в России. Consilium medicum. «Медиа Медика», Экстравыпуск, 2009; 5-6, 21-22.
 12. О.С. Чурина, Л.В. Шукиль. Омская гос. мед. академия. Характеристика побочных действий антибактериальных препаратов. 2011. Журнал Омский научный вестник. 2012. 86-89 стр.
 13. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. Consilium medicum 2009; 11:4: 82.
 14. Bradley J. S. Pharmacodynamics and the prediction of efficacy in short-course antibiotic therapy: pediatric studies to validate the model // Pharmacotherapy. — 2005. — V. 12. — Pt 2. — P. 159S-164S.
 15. Guven M. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin // Int. J. Pediatr. Otorhino-laryngol. — 2006. — V. 70. — № - P. 915-923.
 16. Diagnosis and management of acute otitis media. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2004; 113 (5): 1451–65.
 17. Rodrigues JC, da Silva Filho LV, Bush A. Etiological diagnosis of pneumonia--a critical view. J Pediatr 2002; 78 (Suppl. 2): S129–
 18. Prieto J, Calvo A, Gomez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. 2): S7–12.
-