

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*О. Н. Смусева*

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ**

Оценка безопасности лекарственных средств является чрезвычайно важной проблемой для практической медицины. В исследованиях было показано, что у 35 % госпитализированных пациентов выявлялись неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (НПР ЛС) во время их пребывания в стационаре. В настоящее время НПР ЛП является одной из основных причин заболеваемости, смертности и повышения расходов здравоохранения (Ramesh M., et al., 2003). По данным исследований показано, что порядка 28 % этих НПР ЛС можно было бы предотвратить (Forrey R. A., et al., 2007). НПР ЛС приводят к госпитализациям в среднем в 3–10 % случаев, однако в некоторых исследованиях были получены и более высокие цифры. Например, в крупномасштабном исследовании, посвященном изучению качества оказания медицинской помощи в Австралии и представившем данные о 14 179 больных, госпитализированных в 1995 г. в 28 больниц, НПР явились причиной госпитализаций в 16,6 % случаев (Wilson R. M., et al., 1995). В США они ежегодно приводят к 3,5–8,8 млн. госпитализаций в год, что составляет 11,3–28,2 % от их общего количества. Побочные реакции ЛС достаточно часто приводят к инвалидности и смерти. Ежегодно вследствие осложнений лекарственной терапии в США умирают от 100 до 200 тыс. чел. Анализ 39 клинических исследований, проведенных в стране в течение 32 лет, показал, что на 1 млн

госпитализированных пациентов приходится 3200 смертей от ПР ЛС. Осложнения лекарственной терапии вышли в США на 4–6-е место среди всех причин смертности (после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травм). Аналогичные данные были получены и в других исследованиях.

Выявление и регистрация НПР лекарственных препаратов, обработка и применение полученных данных являются неотъемлемым фактором для обеспечения безопасности фармакотерапии.

В настоящее время более чем в 60 государствах, в том числе и России, существует систематический сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов. В 1968 г. в Швейцарии был сформирован национальный Центр мониторинга использования ЛС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в рамках которого 56 стран участвуют в программе мониторинга безопасности ЛС как полноценные члены и 67 – как временные.

Основные термины и определения в области мониторинга безопасности лекарственных средств были предложены ВОЗ.

В настоящее время выделяют два основных понятия: неблагоприятная побочная реакция и нежелательное явление.

Неблагоприятную побочную реакцию на лекарственное средство ВОЗ определила как любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, возникающую при

использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологических функций.

Нежелательное явление – любое неблагоприятное явление, возникшее во время применения ЛС, независимо от того, связано ли оно с приемом данного ЛС.

При возникновении нежелательного побочного явления необходимо определить, связана ли эта реакция именно с лекарственным средством или есть другие причины. Для этого были разработаны критерии определения причинно-следственной связи «лекарственное средство – НПР» делятся на 6 видов по мере убывания степени достоверности.

**Определенная** – клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препарата, которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления нежелательного эффекта регрессируют после отмены лекарства и возникают при его повторном назначении.

**Вероятная** – клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

**Возможная** – клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

**Сомнительная** – клинические проявления и нарушения лабораторных показателей при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; имеются другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

**Условная** – клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, отнесенные к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

**Неклассифицируемая** – сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, т. к. нет достаточной информации или же она противоречива.

Определение степени достоверности причинно-следственной «НПР-ЛС» необходимо для решения вопроса о силе и качестве «сигнала» о НПР и является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений в принятии решений о применении санкций к зарегистрированному лекарственному средству. В первую очередь учитываются те реакции, которые классифицируются как «определенные» (что бывает относительно редко) и «вероятные», а категории «возможные» и «сомнительные», как правило, исключаются. В случае рассмотрения новых препаратов может учитываться и категория «возможная», поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая НПР является новой.

На сегодняшний день основная классификация по механизму развития нежелательных эффектов, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение нежелательных эффектов лекарств на 4 типа:

**тип А** – дозозависимые НПР, связанные с фармакологическим действием лекарственных препаратов;

**тип В** – дозозависимые реакции (аллергия, псевдоаллергия, идиосинক্রазия);

**тип С** – эффекты длительного применения (толерантность, лекарственная зависимость, синдром отмены);

**тип D** – отсроченные эффекты (нарушение фертильности, эмбриотоксический и тератогенный эффекты, канцерогенный эффект).

По данным исследований около 75 % всех нежелательных эффектов относятся к типу А, более 20 % – к типу В, менее 5 % – к типам С и D.

Система мониторинга безопасности лекарств, которая используется повсеместно, сегодня становится и частью российской клинической практики. В 2001 году был воссоздан Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС). Тогда же была начата работа по созданию сети региональных центров по всей стране. В феврале 2010 года региональный центр мониторинга безопасности ЛС был организован и в Волгоградской области. Сегодня в них стекается информация о НПР лекарств от фармпроизводителей, аптек,

лечащих врачей, фармакологов, общественных и профессиональных организаций. Затем эти данные поступают в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, где они систематизируются, после чего принимаются соответствующие решения (рис. 2).

По данным, полученным Федеральным центром мониторинга безопасности лекарственных средств методом спонтанных сообщений, антибактериальные средства стали наиболее частой причиной развития НПР. В 2008 г. среди всех лекарственных препаратов, ставших причиной развития НПР, они составили 13 %, а в 2009 году – 32,6 % (рис. 1) .

Из тех ЛС, которые были причиной НПР при активном мониторинге в амбулаторной практике, противомикробные препараты занимали 2-е место – 15,1 % (Назимкин, 2009).

По данным Волгоградского регионального центра, в 2010 году антибактериальные препараты также стали наиболее частой причиной возникновения НПР в нашем регионе. Из 88 карт-извещений о подозреваемой НПР, полученных центром, 30 были связаны с применением противомикробных препаратов. Причем степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС–НПР» была достаточно высокой. «Определенной» она была в четырех случаях, «вероятной» – в 18 случаях, это подтверждает, что именно антибактериальные средства стали причиной возникновения НПР.

В основном врачами региона регистрируются НПР типа «В», т. е. аллергические реак-

ции на противомикробные препараты. Лишь в 6 случаях это были НПР типа «А». Понятно, что зарегистрированные случаи НПР на антибактериальные средства лишь «верхушка айсберга». Учитывая международные и российские данные, можно предположить, что в нашем регионе противомикробные препараты становятся причиной возникновения НПР намного чаще. Практикующие врачи пока проявляют низкую активность в выявлении и регистрации НПР. Вероятнее всего, это связано с нежеланием показаться некомпетентными, боязнью административных мер.

В странах, где система мониторинга безопасности ЛС уже давно развита и активно работает, постоянно появляются новые данные о неблагоприятных побочных реакциях на ЛС и проводятся действия, способствующие профилактике развития НПР. Новые данные по безопасности ЛС публикуются в научных журналах, а также на сайтах центров мониторинга безопасности ЛС – ВОЗ, Федерального центра и т. д.

Совсем недавно появились новые данные о НПР макролидных антибиотиков. У пациентов старшей возрастной группы совместное применение блокаторов кальциевых каналов с эритромицином или кларитромицином привело к повышенному риску развития гипотензии или шока с необходимостью дальнейшего стационарного лечения. Поэтому, если пациенту, постоянно принимающему блокаторы кальциевых каналов, требуется назначить макролид,

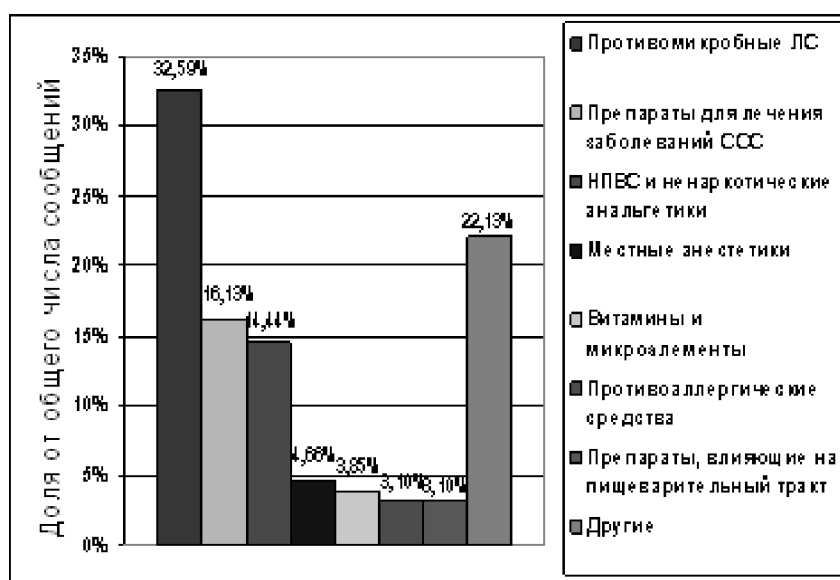


Рис. 1. Распределение ЛС, вызвавших НПР, по данным ФЦМБЛС (Лепехин В. К., 2009 г.)

### Фармакологические группы препаратов, вызвавших НПР

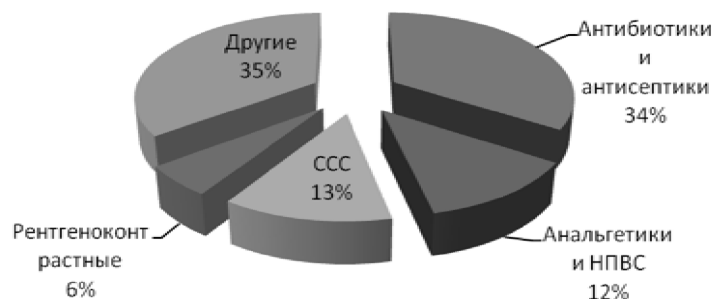


Рис. 2. Распределение ЛС, вызвавших НПР, по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности ЛС в 2010 г.

предпочтение следует отдать азитромицину. Из 7100 пациентов, госпитализированных в стационар вследствие развившейся гипотензии по причине приема блокаторов кальциевых каналов, 176 получали также макролиды. (Wright A. J., et al., 2011).

На основании сообщений, поступивших в базу данных ВОЗ, проведен анализ случаев возникновения суицидальных мыслей и намерений после приема кларитромицина. В базе данных имеется 29 сообщений из 7 стран (США, Великобритания, Канада, Испания, Австралия, Италия, Ирландия).

Информация о возможности развития суицидальных мыслей и намерений не отражена в инструкции по применению препарата.

Сообщения из базы данных ВОЗ свидетельствуют о том, что психические реакции на фоне применения кларитромицина могут в редких случаях приводить к суициду. Симптомы могут развиваться внезапно, после короткого периода применения (SIGNAL, 2007).

В базе данных ВОЗ содержатся описания пяти случаев возникновения фотосенсибилизации при приеме телитромицина. Интерес вызывают также описания в базе данных зрительных нарушений, связанных с восприятием света, на фоне телитромицина, в том числе 12 случаев фотопсии – появление в поле зрения беспредметных образов. Имеются описания 4 случаев фотофобии (болезненной непереносимости света).

Приведенные зрительные нарушения были умеренными и развивались в течение нескольких часов после приема первой или второй дозы телитромицина, повторялись при последующих

приемах, продолжались несколько часов, полностью прекращались или в течение лечения, или по окончании приема препарата.

Следует контролировать появление признаков фотосенсибилизации, зрительных нарушений на фоне приема телитромицина и других макролидов и кетолидов ввиду широкого распространения этих препаратов (WHO Signal, 2007).

Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) в инструкции по применению телитромицина решило убрать два показания к его назначению: острый бактериальный синусит и обострение бактериального хронического бронхита. Агентство подчеркивает, что соотношение пользы и риска телитромицина является неблагоприятным при его применении по этим двум показаниям. Препарат остается на фармацевтическом рынке для лечения внебольничных пневмоний умеренной и средней тяжести. Дополнительные изменения внесены в противопоказания: препарат противопоказан больным с миастенией гравис. Кроме того, усилен акцент на то, что с его применением связаны специфические побочные реакции, включающие визуальные нарушения и потерю сознания.

Европейское медицинское агентство (EMA) рекомендует отказаться от применения препарата по следующим трем показаниям: бронхит, синусит, тонзиллофарингит. Телитромицин следует использовать только для лечения инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми (или при подозрении на их устойчивость) к действию макролидов или бета-лактамовых антибиотиков.

ЕМА считает возможным применение препарата для лечения внебольничной пневмонии. Противопоказания к назначению препарата включают миастению гравис. ЕМА считает необходимым усилить акцент в разделе «Предостережение» на возможность транзиторной потери сознания и влияния на зрение.

Согласно сообщению FDA пациенты, получающие даптомицин, относятся к группе риска по развитию эозинофильной пневмонии, в связи с чем, за данной категорией больных требуется тщательное наблюдение. Легочная эозинофилия была добавлена в аннотацию к препарату в 2007 г. в раздел «Нежелательные реакции, зарегистрированные после выхода препарата на рынок».

В январе 2011 года были опубликованы данные исследования, которые показали, что риск развития нежелательных явлений, развившихся на фоне проводимой противотуберкулезной терапии и потребовавших стационарного лечения, в значительной степени возрастал у пациентов старше 65 лет с латентной формой туберкулезной инфекции (Smith B. M., et al.)

В конце 2010 года появились данные безопасности линезолида. В связи с тем, что этот препарат начинает широко применяться и в России, полученная информация становится особенно актуальна. При применении линезолида частота возникновения тромбоцитопении 1–2 степени и 3–4 степени составила 7,6 % и 5,2 %, соответственно. Анемия 3–4 степени развилась в 18,8 % всех случаев применения линезолида, при этом у каждого пациента исходно регистрировалась анемия 1–2 степени. Отмена линезолида из-за развития токсичности потребовалась в 35 случаях из 544 курсов лечения – 6,4 % (Minson Q., Gentry C. A., 2010).

В современных исследованиях растет интерес к безопасности ЛПП у пациентов пожилого возраста. Это возрастная категория пациентов, которая требует к себе особенного внимания при назначении лекарственной терапии. Связано это, прежде всего, с ухудшением функции жизненноважных органов, в частности печени и почек, с большим числом применяемых ими препаратов, необходимых для лечения основного и сопутствующих заболеваний.

Согласно последним данным, пожилые пациенты старше 65 лет входят в группу повышенного риска развития повреждений сухожилий различной степени тяжести.

Риск значительно увеличивается при одновременном приеме фторхинолонов (ФХ) с кортикостероидами. В связи с этим рекомендуется соблюдать повышенную осторожность при назначении ФХ пожилым людям, особенно на фоне ГКС терапии.

Агентство также информирует о вероятном риске развития серьезных (в ряде случаев со смертельными исходами) реакций гиперчувствительности, которые могут возникать после приема первой дозы хинолонов. К этим реакциям относятся гипотензия, коллаптоидные состояния, шок, судороги, потеря сознания, ангионевротический отек, бронхоспазм, диспноэ, зуд, крапивница и другие серьезные кожные поражения. Лечение должно быть прекращено при первых появлениях кожной сыпи, желтухи или других симптомов гиперчувствительности и приняты необходимые меры для их устранения ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Данные исследований показывают, что у пациентов пожилого возраста, получающих длительное лечение препаратами-ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину применение ко-тримоксазола по сравнению с другими антимикробными препаратами приводит к значительному повышению риска развития гиперкалиемии, требующей госпитализации. При необходимости назначения антибиотика пожилым пациентам следует рассматривать варианты антибактериальной терапии, не включающие ко-тримоксазол (Antoniou T., et al., 2010).

Результаты оценки переносимости и профиля безопасности в отношении функции печени наиболее часто используемых системных противогрибковых препаратов, применяемых для лечения инвазивных грибковых инфекций, были следующие. Объединенный риск прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций был максимальным для итраконазола (18,8 %), амфотерицина В (13,4 %) и вориконазола (9,5 %), а минимальным для каспофунгина (3,8 %), микафунгина (3,6 %) и флуконазола (2,2 %). Обнаружено, что у 1,5 % пациентов лечение итраконазолом было прекращено из-за развития гепатотоксичности (Wang J. L., et al., 2010).

Информация о случаях фторхинолон-индуцированной диплопии была получена из базы данных Национального регистра лекарственных-индуцированных нежелательных

эффектов со стороны органа зрения ВОЗ и FDA. FDA одобрило внесение изменений в инструкцию к препарату моксифлоксацин (таблетки и инъекции) (Avelox, компания Bayer Pharmaceuticals Corp.), касающихся предупреждения о риске возникновения реакций фотосенсибилизации и фототоксичности, связанных с использованием антибиотиков из группы хинолонов.

Дополнительно к имевшимся данным, касающимся средней степени тяжести и тяжелых реакций фотосенсибилизации, FDA получило постмаркетинговые сообщения о фототоксичности, которая может манифестировать как чрезмерная реакция на воздействие солнечных лучей и проявляться в виде эритемы, экссудации, ощущения жжения, появления везикул, пузырей и отека. Все указанные проявления возникают на участках кожи, подвергавшихся ультрафиолетовому воздействию (например, на лице, шее, разгибательной поверхности предплечий, тыльной поверхности кистей рук). Эти реакции могут быть связаны с использованием хинолонов после воздействия солнечных или ультрафиолетовых лучей.

Эксперты FDA рекомендуют избегать воздействия света на период лечения фторхинолонами, а в случае возникновения реакций фотосенсибилизации или фототоксичности прекратить начатую терапию.

Европейское медицинское агентство (EMA), рассмотрев всю доступную информацию по безопасности (и особенно влияние на печень) препаратов, содержащих моксифлоксацин (плевилоркс, авелоркс) для приема внутрь, пришло к выводу о том, что эти препараты следует использовать только для лечения острого бактериального синусита, обострения хронического бронхита, внебольничной пневмонии. Агентство считает, что, несмотря на то, что на данный момент польза от применения моксифлоксацина per os по-прежнему перевешивает возможные риски, для предотвращения серьезных НПР со стороны печени эти препараты не должны применяться по другим пока-

заниям. В России моксифлоксацин рекомендован также для терапии инфекций кожи и мягких тканей. EMA также рекомендует врачам повысить бдительность в отношении вероятного развития диареи, сердечной недостаточности у женщин и лиц пожилого возраста, тяжелых кожных реакций и фатального поражения печени при приеме препаратов, содержащих моксифлоксацин (WHO, 2008).

За период с 1 января 1997 г. по 30 июня 2007 г. Министерством здравоохранения Канады было получено 22 сообщения о дисгликемии (СД, гипергликемия, гипогликемия) и 44 сообщения о нарушениях функций печени и желчевыводящих путей, предположительно связанных с приемом левофлоксацина.

В 15 из 44 случаях сообщалось о печеночной недостаточности, гепатите и гепато-почечном синдроме, в пяти случаях осложнения имели летальный исход.

В остальных случаях наблюдали повышение уровня печеночных ферментов, желтуху и холестатический гепатит. Побочные реакции со стороны печени развивались в среднем через 5 дней от начала терапии препаратом. Сведения о возможных нарушениях уровня глюкозы в крови и функции печени включены в монографии о левофлоксацине. В базе данных ВОЗ имеется 111 сообщений о нарушениях функции печени (Canadian Adverse Reaction Newsletter, 2007).

Таким образом, при назначении антибактериальной терапии необходимо оценить соотношение «польза-риск» в каждом конкретном случае, учитывая индивидуальность пациента, особенности заболевания и возможные альтернативы фармакотерапии.

Своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств и проведение соответствующих мероприятий, направленных на их предупреждение, в значительной степени будут способствовать повышению качества проводимого лечения и позволят избежать развития тяжелых, иногда фатальных, побочных реакций лекарственной терапии.

## Литература

1. Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center // *Pharmacotherapy*. – 2010. – 30(9). – P. 895–903.
2. Antoniou T., Gomes T., Juurlink D. N., Loutfy M. R., Glazier R. H., Mamdani M. M. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – 170(12). – P. 1045–1049.
3. Forrey R. A., Pedersen C. A., Schneider P. J. Interrater agreement with a standard scheme for classifying medication errors // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – 64(2). – P. 175–181.

4. 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. – January, 17.
5. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07_quickview.htm)
6. Ramesh M., Pandit J., Parthasarathi G. Adverse drug reactions in a South Indian hospital-their severity and cost involved // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2003. – № 12. – P. 687–692.
7. SIGNAL. Analysis of Adverse Reactions Reports in the WHO database. – 2007, December.
8. Smith B. M., Schwartzman K., Bartlett G., Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population // *CMAJ*. – 2011, January, 10.
9. Telithromycin and photosensitivity // *WHO Signal*. – 2007, March – P. 14–17.
10. Wang J. L., Chang C. H., Young-Xu Y., Chan K. A. Tolerability and hepatotoxicity of antifungal use in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection: a systematic review and meta-analysis // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010, March, 22.
11. WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2008. – № 3.
12. Wilson R. M., Runciman W. B., Gibberd R. W. et al. The quality in Australian health care study // *Med. J. Aust.* – 1995. – Vol. 163. – P. 458–471.

