

Е.В. Горбачева

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Представлен ретроспективный анализ частоты развития, тяжести и клинические проявления побочных эффектов антимикробных препаратов, используемых при госпитализации детей с острыми кишечными инфекциями. Осложнения антибактериальной фармакотерапии зарегистрированы у детей раннего возраста ($2,6 \pm 0,5$ лет), чаще у мальчиков (72,6 %), при этом преобладали аллергические реакции, которые возникали в первые два дня ($2,0 \pm 0,2$) использования антимикробных препаратов. Аллергические реакции чаще были обусловлены применением цефалоспоринов (цефотаксим, цефтриаксон, цефазолин) и нитрофуранов (фуразолидон, нифуроксазид). В 77,4 % случаев у детей зарегистрированы неблагоприятные побочные реакции среднетяжелой формы, которые потребовали проведение лечебных мероприятий по их коррекции. В 61,3 % случаев вид осложнения фармакотерапии указан лечащим доктором и вынесен в конструкцию окончательного клинического диагноза ребенка.

Ключевые слова: антимикробные препараты, дети, нежелательные побочные реакции.

E.V. Gorbacheva

SIDE EFFECTS OF ANTIMICROBIALS IN CHILDRENS WITH ACUTE ENTERIC INFECTIONS

Far eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The retrospective analysis of the incidence, severity and clinical manifestations of the side effects of antimicrobial drugs used in children hospitalized with acute intestinal infection. Complications have antibacterial pharmacotherapy registered among young children ($2,6 \pm 0,5$ s), often in boys (72,7 %), thus dominated allergic reactions, which occurred in the first two days ($2,0 \pm 0,2$) the use of antimicrobial drugs. Allergic reactions are caused by the use of cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone, cefazolin) and nitrofurans (furazolidone, nifuroxazide). In 77,9 % of cases in children registered adverse drug reactions of moderate form, which required treatment measures for their correction. At 61,3 % of cases the complications of pharmacotherapy indicated by the attending doctor and submitted the design to the final clinical diagnosis.

Key words: antimicrobial drugs, children, disadvantage side reactions.

Безопасность использования лекарственных препаратов является актуальной проблемой практического здравоохранения. Несмотря на достижения в области фармаконадзора существуют определенные трудности, связанные с состоянием проблемы лекарственной безопасности, особенно в педиатрической практике. Между тем, дети являются той группой населения, у которых наиболее часто возникают лекарственные осложнения [1, 4, 6].

Фармакологическая безопасность у детей требует особого внимания, поскольку назначение лекарственных препаратов впервые происходит в детском возрасте, чаще всего в связи с острыми инфекционными заболеваниями, в структуре которых одно из лидирующих мест принадлежит острым кишечным инфекциям (ОКИ).

По мнению значительного числа специалистов и пациентов, прием антибиотиков является вполне

рутинной процедурой, однако число осложнений при их использовании весьма велико. В результате проведенных фармакоэпидемиологических исследований установлено, что в структуре фармакотерапевтических групп препаратов, на которые зарегистрированы неблагоприятные побочные реакции (НПР) – в 30 % случаев осложнения связаны с применением антибиотиков [2, 5].

По данным Российской детской клинической больницы больше всего сообщений о НПР было получено именно на антибиотики, причем в половине случаев они были признаны как серьезные неблагоприятные реакции и требовали отмены с последующей лекарственной коррекцией развившихся симптомов [3].

Целью данного исследования стало изучение структуры побочных эффектов антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 106 историй болезни детей, находящихся на лечении в инфекционных стационарах городов Хабаровска, Благовещенска, Биробиджана, Комсомольска-на-Амуре и Якутска, у которых зарегистрированы побочные эффекты на АМП при проведении фармакотерапии по поводу

острой кишечной инфекции. Диагностика НПР в первую очередь была основана на оценке лекарственного анамнеза, клинических проявлений и выявление причинно-следственных связей от момента применения лекарственных препаратов. Во всех случаях степень достоверности причинно-следственной связи «лекар-

ство – НПР», предложенной ВОЗ, можно оценить как «вероятная». Определяли степень достоверности причинно-следственной связи «лекарство – НПР», пред-

ложенной ВОЗ, в основе которого лежит алгоритм С.А. Naranjo [7].

Результаты и обсуждение

Таблица

Частота встречаемости побочных эффектов АМП у больных с ОКИ

Проявления НПР	Препараты, которые чаще всего вызвали НПР
Аллергические реакции (n=64)	Цефотаксим – 18,8 %, цефазолин – 18,8 %, фуразолидон – 17,2 %, рифампицин – 10,9 %, нифуроксазид – 10,9 %, хлорамфеникол – 9,4 %, амикацин – 7,8 %, цефтриаксон – 3,1 %, метронидазол – 3,1 %
Дисбиотические реакции (n=17)	Цефотаксим – 29,4 %, рифампицин – 23,5 %, хлорамфеникол – 23,5 %, цефазолин – 11,8 %, амикацин – 11,8 %
Гастроинтестинальный синдром (n=12)	фуразолидон – 25,0 %, рифампицин – 25,0 %, хлорамфеникол – 25,0 %, ципрофлоксацин – 16,7 %, нифуроксазид – 8,3 %
Лейкопения (n=10)	Хлорамфеникол – 100 %
Протеинурия (n=2)	Амикацин – 100 %
Артралгия (n=1)	Ципрофлоксацин – 100 %

Проведенный ретроспективный анализ врачебных назначений в инфекционных стационарах позволил установить, что, несмотря на широкое использование в стационарах для лечения детей с ОКИ нитрофуранов, аминогликозидов и цефалоспоринов, выявлено, что среди антибиотиков, которые вызвали развитие НПР, в подавляющем большинстве были цефалоспорины $31,1 \pm 4,5$ % и амфениколы $21,7 \pm 4,0$ %. Частота развития побочных эффектов на нитрофураны составила $20,8 \pm 3,9$ %, аминогликозиды – $8,5 \pm 2,7$ %, в то время как при назначении рифампицина нежелательные реакции зарегистрированы в $13,2 \pm 3,3$ % случаях. В единичных случаях НПР наблюдались при использовании ципрофлоксацина 2,8 % и метронидазола 1,9 %.

Из 106 проанализированных историй болезни, в которых зарегистрированы побочные эффекты на антимикробные препараты, выявлено, что наиболее часто встречались аллергические – 64 ($60,4 \pm 4,8$ %) и дисбиотические реакции – 17 ($16,1 \pm 3,6$ %) (рисунок).



Рис. Структура побочных эффектов АМП у больных с ОКИ

В большинстве случаев аллергические реакции были обусловлены применением цефалоспоринов и нитрофуранов; дисбиотические реакции с одинаковой частотой встречались при лечении цефотаксимом, рифампицином, хлорамфениколом; в то время как лейкопения зарегистрирована только на фоне терапии хлорамфениколом, артралгия при использовании ципрофлоксацина, а протеинурия при назначении амикацина (таблица).

Побочные эффекты наблюдались преимущественно у детей раннего возраста (средний возраст больных составил $2,6 \pm 0,5$ года). При распределении по полу зарегистрировано, что развитие НПР чаще отмечено у 77 (72,6 %) мальчиков, чем у 29 (27,4 %) девочек. Для детей характерно, что аллергические реакции и гастроинтестинальный синдром в среднем развивались в первые два дня ($2,0 \pm 0,2$) использования АМП, в то время как протеинурия, лейкопения, артралгия и дисбиотические реакции возникали в среднем через $6,4 \pm 0,3$ дней от момента начала проведения антибактериальной терапии.

При анализе аллергических реакций, установлено, что у 2 больных описаны проявления отека Квинке и крапивницы на введение цефотаксима и цефазолина. У остальных больных зарегистрированы высыпания на коже по типу крапивницы. В структуре побочных эффектов на АМП выявлено, что причина развития аллергических реакций в 18,8 % случаев связана с назначением цефотаксима и цефазолина; 17,2 % – фуразолидона. В единичных случаях, с одинаковой частотой (10,9 %) отмечено появление единичных высыпаний после применения рифампицина и нифуроксазида; в ряде случаев после приёма хлорамфеникола – 9,4 %, амикацина – 7,8 %, цефтриаксона – 3,1 %, метронидазола – 3,1 % (таблица).

Дисбиотические реакции наблюдались в 16,1 % случаев. Наиболее часто они были связаны с применением цефотаксима – 29,4 %, рифампицина – 23,5 %, хлорамфеникола – 23,5 %, цефазолина – 11,8 %, амикацина – 11,8 % (таблица).

Развитие гастроинтестинального синдрома имело место в 11,3 % случаев. Поражение желудочно-кишечного тракта с одинаковой частотой (25,0 %) встречалось после применения фуразолидона, рифампицина, хлорамфеникола и в единичных случаях при использовании ципрофлоксацина – 16,7 %, нифуроксазида – 8,3 % (таблица).

При оценке гемограммы зарегистрировано, что у десяти больных наблюдалось появление лейкопении, которая возникла в процессе терапии и была связана с использованием хлорамфеникола. Показатели лейкоцитов в этих случаях варьировали от 1×10^9 до $4,0 \times 10^9$ и составили в среднем $3,5 \pm 0,2 \times 10^9$.

У двух детей в общем анализе мочи зарегистрировано появление следов белка (микропротеинурия) на фоне терапии амикацином.

У одного ребенка введение ципрофлоксацина сопровождалось развитием артралгии коленных суставов, которая самостоятельно купирована после отмены препарата.

Во всех случаях НПР, которые отмечены после назначения антибиотиков, связаны с применением пре-

паратов-генериков, таких фирм-производителей как: «Лайка Лэбс Лимитед» (Индия) (*цефазолин*), «Эльфа лабораториз Индия» (*цефазолин*), ЗАО фармацевтическая фирма «ЛЕККО» (Россия) (*цефазолин*), ОАО компания «Деко» (Россия) (*цефотаксим*), ОАО «Синтез» (г. Курган) (*цефазолин*).

Следует отметить, что только в 65 (61,3%) историях болезни больных вид осложнений фармакотерапии (аллергические реакции и гастроинтестинальный синдром), указан лечащим доктором и вынесен в конструкцию окончательного клинического диагноза пациента. В остальных случаях при развитии осложнений фармакотерапии и даже описания его клинических проявлений нет оценки врачом связи с приёмом конкретного препарата как, например, при развитии гематотоксических осложнений (лейкопения после приема хлорамфеникола), что вероятно связано с затруднением определения связи между приемом антимикробного препарата и развитием НПР.

В 77,4 % случаев зарегистрированы неблагоприятные побочные реакции среднетяжелой формы, то есть после отмены антимикробного препарата, который вызвал побочный эффект, возникла необходимость назначения лекарственных средств по коррекции возникших осложнений (использовались антигистаминные средства, пробиотики, противогрибковые препараты).

В 20,7 % случаев описаны легкие формы осложнений АМП, при которых достаточно было только отменить препарат и проявления осложнений исчезали самостоятельно, например купирование рвоты после прекращения приёма фуразолидона.

У двух детей (1,9 %) наблюдалась тяжелая форма НПР или «серьезная» в виде развития отека Квинке и крапивницы на введение цефозолина и цефотаксима, что потребовало кроме отмены препаратов, проведения интенсивной терапии, с использованием энтеросорбентов, глюкокортикоидов, H₁-гистаминоблокаторов, инфузионной терапии.

Выводы

1. У детей при острых кишечных инфекциях побочные эффекты на антимикробные препараты чаще всего были связаны с применением цефалоспоринов (31,1±4,5 %), амфениколов (21,7±4,0 %) и нитрофуранов (20,8±3,9 %).

2. В структуре осложнений антибактериальной фармакотерапии преобладали аллергические реакции – 60,4±4,8 %.

3. Побочные эффекты на антимикробные препараты зарегистрированы у детей раннего возраста, чаще у мальчиков.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Зырянов С.К. Безопасность применения лекарств у детей: европейская система фармаконадзора в педиатрии // Фарматека. – 2006. – №. 2. – С. 71-75.

2. Богун Л.В., Березняков И.Г. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии: аллергические реакции // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №. 7 (70). – С. 137-146.

3. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений / А.Р. Титова, И.Л. Асецкая, В.А. Поливанов и др. // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 62-73.

4. Контроль безопасности лекарств: опыт внедрения системы спонтанных сообщений в Российской детской клинической больнице / М.Н. Костылева, С.С. Постников, А.Н. Грацианская и др. // Заместитель главного врача. – 2011. – № 9. – С. 68-78.

5. Ягудина Р.И., Овчинникова Е.А., Назимкин К.Е. Фармакоэпидемиологические исследования нежелательных побочных реакций лекарств // Новая аптека. – 2008. – № 8. – С. 59-63.

6. Kilbridge P.M., Campbell U.C., Cozart H.B. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an Academic Medical Center // J. Amer. Med. Inform. Assoc. – 2006. – Vol. 13. – P. 372-377.

7. Naranjo C.A., Busto E.M., Seller P. A method of estimating the probability of adverse drug reaction // Clinical Pharmacology Therapy. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.

Literature

1. Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N., Zyryanov S.K. Safety of drugs usage in children: European system of pharmacovigilance in pediatrics // Pharmateka. – 2006. – № 2. – P. 71-75.

2. Bogun L.V., Bereznaykov I.G. Adverse drug effects and interactions in antibiotic therapy: allergic reactions // Emergency medicine. – 2015. – № 7 (70). – P. 137-146.

3. The study of the safety of drug usage in children of the Russian Federation: analysis of the national data base of spontaneous reports / A.R. Titova, I.L. Asetskaia, V.A. Polivanov, et al. // Roszdravnadzor Bulletin. – 2016. – № 3. – P. 62-73.

4. Drug safety monitoring: introduction of spontaneous reports system in the Russian children's clinical hospital / M.N. Kostyleva, S.S. Postnikov, A.N. Gratsianskaya, et al. // Deputy Chief Doctor. – 2011. – № 9. – P. 68-78.

5. Yagudina R.I., Ovchinnikova E.A., Nazimkin K.E. Pharmacoepidemiological studies of adverse drug reactions // Novaya apteka. – 2008. – № 8. – P. 59-63.

6. Kilbridge P.M., Campbell U.C., Cozart H.B. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an Academic Medical Center // J. Amer. Med. Inform. Assoc. – 2006. – Vol. 13. – P. 372-377.

7. Naranjo C.A., Busto E.M., Seller P. A method of estimating the probability of adverse drug reaction // Clinical Pharmacology Therapy. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.

Координаты для связи с авторами: Горбачева Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней ДВГМУ, тел. +7-924-216-63-87, e-mail: doktor_elena@mail.ru.