

– возможно иммунодефицитное состояние (ОРВИ 3 раза в год);

– туберкулезный контакт (с близкими родственниками, выяснилось уже в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер»).

Все это привело к развитию быстро прогрессирующего генерализованного туберкулеза у данного пациента.

Особенности развития и течения первичного туберкулезного комплекса у детей раннего возраста:

– в основном дети, из тесного контакта с больными туберкулезом;

– однако контакт с микобактериями кратковременный, однократный – и может привести к развитию заболевания;

– часто острое начало;

– протекает под маской пневмонии, обструктивного бронхита;

– проба Манту с 2ТЕ – может быть отрицательной – вторичная анергия (повторить пробу через 4 недели от начала лечения);

– проба Диаскинтест – может быть отрицательной;

– наклонность к генерализации процесса;

– нет склонности к самоизлечению;

– сложности забора мокроты на исследование кислотоустойчивые бактерии. Поэтому материалом для исследования являются промывные воды желудка или промывные воды бронхов.

Особенности туберкулезного менингита раннего возраста:

– у детей раннего возраста встречается острейшее, молниеносное течение туберкулезного менингита, когда, несмотря на рано начатое лечение, быстро наступает смерть;

– это связано с распространенным туберкулезным процессом во внутренних органах и в центральной нервной системе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борзенко А. С., Гагарина С. Г., Калуженина А. А. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 3–5.

2. Борзенко А. С., Гагарина С. Г., Шмелев Э. Н. и др. // Вестник ВолгГМУ. – Волгоград. – 2012. – № 2. – С. 101–104.

3. Борзенко А. С., Джура П. И., Гагарина С. Г. и др. // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. – СПб., 2012. – С. 184–186.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению диссеминированного (милиарного) туберкулеза легких у детей. Клинические рекомендации разработаны Рабочей группой по специальности Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России под редакцией профессора В. А. Аксеновой. – 2014.

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина,  
О. В. Шаталова, Д. А. Камышова*

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ**

На сегодняшний день в многочисленных международных и отечественных рекомендациях по ведению пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей четко обозначены принципы антибактериальной терапии [4, 12, 20, 22]. В связи с чем одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является рациональное использование антибактериальных препаратов (АБ). Интерес к данной проблеме связан с целым

рядом важных обстоятельств. Во-первых, антибиотики являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов как в амбулаторной практике, так и в стационаре [6]. Во-вторых, антибиотикотерапия является затратным методом лечения. В-третьих, при системном применении АБ достаточно часто отмечаются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), требующие медицинской помощи (табл. 1) [10].

Число случаев и частота НЛР, требующих медицинской помощи при применении АБ (США, 2004–2005 гг.).

Группа ЛС или препарат	Число НЛР за год	Частота НЛР, %
Амоксициллин	1022	4,3
Триметоприм/сульфаметоксазол	447	2,2
Цефалексин	293	1,5
Пенициллин	293	1,5
Амоксициллин/клавуланат	274	1,3
Азитромицин	255	1,3
Левифлоксацин	230	1,2

Проблеме НЛР в последние годы уделяется все большее внимание, так как хорошо известно, что НЛР, даже серьезные, во многих случаях не распознаются и нерегистрируются [2]. N. Shehab с соавт. провели сравнительный анализ числа обращений за медицинской помощью, связанных с НЛР АБ, и частоты назначения определенных антибиотиков в амбулаторной практике [31]. Оказалось, что в 50 % случаев обращений за медицинской помощью в связи с НЛР пациенты получали пенициллины или цефалоспорины (36,9 и 12,2 % соответственно). С учетом частоты назначений различных классов АБ в амбулаторной практике, наиболее высокий риск НЛР, требующих медицинской помощи, отмечен при терапии ванкомицином или линезолидом (24,1 случаев на 10 тыс. назначений), сульфаниламидами (18,7) и клиндамицином (18,5) [31]. В большинстве случаев частота обращений за медицинской помощью по поводу НЛР, вызванных различными представителями одного и того же химического класса АБ, была сходной. В то же время отмечено, что пенициллин и амоксициллин служили причиной обращений по поводу НЛР значительно чаще, чем амоксициллин/клавуланат, а среди фторхинолонов наиболее часто обращения по поводу НЛР были связаны с применением моксифлоксацина [31]. При анализе результатов клинических исследований, проводимых для регистрации АБ, обычно удается выявить только наиболее частые проблемы с переносимостью, а более редкие, но иногда весьма серьезные НЛР остаются неизвестными. Поэтому для определения истинного профиля безопасности АБ необходим постоянный фармаконадзор за применением препарата в клинической практике. При этом через несколько месяцев или даже лет применения у препарата могут быть обнаружены относительно редкие

жизнеугрожающие НЛР, приводящие к отзыву лекарственного средства (ЛС) с рынка. Так, например, в 1992 г. через 6 месяцев после регистрации был отозван темафлоксацин (АБ из группы фторхинолонов). Причиной послужило выявление случаев гемолиза в сочетании с острой печеночной, почечной недостаточностью и нарушением гемокоагуляции. Данная НЛР развивалась с высокой частотой: 1 случай на 3500 назначений. Если риск НЛР меньше, то с момента регистрации до внесения ограничений и предостережений в Инструкцию по применению лекарственного средства или запрещения его применения могут пройти годы. При частоте развития НЛР <0,0001 % случаев ее невозможно выявить в ходе клинических исследований, в которых принимают участие всего несколько тысяч пациентов. Таким образом, только многолетний опыт широкого клинического применения препарата и постоянный фармаконадзор, наряду с адекватно организованными постмаркетинговыми фармакоэпидемиологическими исследованиями с анализом достаточного объема данных, могут служить гарантией хорошей изученности профиля безопасности АБ.

На сегодняшний день самыми назначаемыми АБ в мире являются, несомненно, амоксициллин и азитромицин. Так, по данным аналитической компании IMS Health, в 2009 г. только в США было выписано 53,8 млн рецептов на азитромицин (5-е место в рейтинге всех ЛС) и 49,2 млн рецептов на амоксициллин (9-е место) [8, 16]. Несколько реже назначается амоксициллин/клавуланат, однако за время клинического применения данного АБ в мире его принимали более 800 млн пациентов [34].

При применении АБ чаще всего выявляются НЛР типа «А» и типа «В».

**Аллергические реакции.** Аллергические реакции на АБ приводят к значимой заболеваемости и смертности, а также увеличивают расходы на лечение пациентов. Данные о распространенности аллергических реакций на АБ в значительной степени варьируют: так, результаты крупного исследования [25] показали, что частота развития кожных аллергических реакций у госпитализированных пациентов составляет 2,2 %. По другим данным, распространенность кожных аллергических реакций составила 3,6 случаев на тысячу госпитализированных пациентов,

при этом АБ являлись причиной развития аллергии в 55 % случаев [11]. Пенициллин вызывает аллергические реакции наиболее часто среди всех АБ, частота их варьирует от 1 до 10 % [5, 17], но частота жизнеугрожающих анафилактических реакций значительно меньше – 0,004–0,015 % [5].

По данным крупномасштабного исследования, в котором приняли участие более 1800 пациентов, частота сообщаемых пациентами аллергических реакций на АБ была максимальной на пенициллин и составила 15,6 % (табл. 2) [18].

Таблица 2

**Частота возникновения аллергических реакций при применении АБ (n = 1893)**

Препарат или группа	Частота, %
Пенициллин	295 (15,6)
Сульфаниламиды	138 (7,3)
Эритромицин	37 (2,0)
Цефалоспорины	32 (1,7)
Хинолоны	22 (1,2)
Тетрациклины	19 (1,0)
Ванкомицин	13 (0,7)
Клиндамицин	8 (0,4)
Гентамицин	6 (0,3)
Кларитромицин	5 (0,3)
Нитрофурантоин	4 (0,2)
Неомицин	4 (0,2)
Стрептомицин	3 (0,2)
Метронидазол	3 (0,2)

В порядке снижения риска аллергических реакций препараты располагаются следующим образом: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуросим [33].

Аллергические реакции на фторхинолоны (чаще всего кожные высыпания) встречаются у 0,5–3 % пациентов. Анафилаксия – крайне редкое явление при применении фторхинолонов. Летальные случаи аллергических васкулитов описаны при применении ципрофлоксацина и офлоксацина, сывороточноподобный синдром – при внутривенном введении ципрофлоксацина. Одной из специфических аллергических реакций фторхинолонов являются реакции фотосенсибилизации, развивающиеся после назначения АБ и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Наиболее часто фототоксические реакции вызывают спарфлоксацин (в 11 раз чаще чем ципрофлоксацин) и ломефлоксацин. В порядке

снижения риска фототоксических реакций фторхинолоны можно расположить так: ломефлоксацин >> спарфлоксацин > пемфлоксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин, офлоксацин [21].

Согласно эпидемиологическим исследованиям макролиды являются одними из самых безопасных АБ [7]. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

**Нарушения со стороны ЖКТ.** Жалобы на нарушения со стороны ЖКТ могут отмечаться при системном применении любого лекарственного средства, однако достоверно оценить частоту таких НЛР затруднительно. НЛР могут проявляться нарушениями функций

и поражениями различных отделов ЖКТ от ротовой полости до толстого кишечника; от легкого дискомфорта до выраженных расстройств, причиняющих пациентам значительные неудобства; от неопасных нарушений, самостоятельно проходящих после отмены препарата, до серьезных угрожающих жизни поражений, требующих неотложной помощи. НЛР со стороны ЖКТ могут быть как первичными, обусловленными непосредственным воздействием АБ на структуры пищеварительного тракта, так и опосредованными – в результате нарушения нормального биоценоза (например, нарушения вкуса при орофарингеальном кандидозе или антибиотик ассоциированная диарея вследствие размножения токсинопродуцирующих штаммов *Clostridium difficile* в кишечнике). АБ являются причиной каждого 4-го случая диареи, вызванной приемом ЛС. Частота диареи на фоне приема различных АБ варьирует в широких пределах и составляет 2–6 % при применении фторхинолонов, около 15 % – при терапии амоксициллином/клавуланатом [28] и до 25 % при назначении эритромицина. Среди всех случаев диареи на фоне терапии АБ не более 10–20 % связаны с инфекцией *Clostridium difficile*. Остальные случаи вызваны функциональными нарушениями метаболизма углеводов или желчных кислот в кишечнике, аллергическими или токсическими эффектами АБ или фармакологическим действием АБ на моторику ЖКТ. Клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают моторику тонкой кишки, 14-членные макролиды, особенно эритромицин, активируют мотилиновые рецепторы, что также приводит к стимуляции моторики ЖКТ [28]. Таким образом, диарея является очень частой жалобой при терапии макролидами и амоксициллином/клавуланатом, однако в большинстве случаев не представляет опасности для пациента. С другой стороны, терапия антибиотиками широкого спектра действия, нарушая нормальный состав кишечной микрофлоры, способствует колонизации кишечника *Clostridium difficile*. Случаи возникновения псевдомембранозного колита и антибиотикассоциированная диарея описаны при применении большинства АБ, однако считается, что наиболее часто эти состояния возникают при применении линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов. Развитие псевдомембранозного колита на фоне антибактериальной терапии является опасным осложнением и требует постоянной готовности врачей в отношении данной НЛР.

**Гепатотоксичность.** Риск НЛР, связанных с лекарственным поражением печени (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако по результатам исследований, частота данной НЛР может составлять до 14 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом АБ являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП [23]. АБ могут оказывать неблагоприятное воздействие не только на гепатоциты, но и на холангиоциты, что приводит к невоспалительному (фузидин) или воспалительному (флуклоксациллин, эритромицин, амоксициллин/клавуланат) холестазу. Таким образом, холестаз может возникать как в результате воздействия АБ на гепатоциты, так и на мелкие или крупные желчные протоки [19]. Регистрируемые случаи ЛПП на фоне приема АБ наиболее часто обусловлены амоксициллином/клавуланатом. Так, в исследовании, выполненном в Великобритании, желтуха была выявлена в 9,91 случаях на 100 тыс. пациентов, получавших этот препарат [14]. Наиболее часто его гепатотоксичность проявляется в виде холестатической реакции, развивающейся через 1–4 недели после прекращения терапии. В Италии за период с 1988 до 2005 гг. было зарегистрировано 1088 спонтанных сообщений о НЛР, связанных с применением амоксициллином/клавуланатом, и 1095 – сообщений о НЛР амоксициллина [29]. По данным J. M. Leitner с соавторами, частота гепатотоксических реакций при применении амоксициллина/клавуланата составила 4 %, а амоксициллина – 1 %. Гепатотоксические реакции описаны также при применении других бета-лактамовых антибиотиков – ампициллина/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, цефалоспоринов, азтреонама и карбапенемов, однако летальных исходов при этом зарегистрировано не было [19].

Макролиды (эритромицин, реже кларитромицин) могут вызывать холестатический гепатит или даже дуктопению с частотой около 3,5 случаев на 100 тыс. назначений [19]. Риск гепатотоксичности при лечении азитромицином существенно ниже, чем при применении 14-членных макролидов. Выраженная гепатотоксичность обнаружена у телитромицина – АБ из группы кетолидов, который появился на рынке в 2004 г. За двухлетний период после регистрации препарата (2005–2006 гг.) зафиксировано 53 случая тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с терапией телитромицином [9]. В настоящее время телитромицин рекомендован только при отсутствии других, более безопасных,

вариантов терапии. Гепатотоксические реакции также характерны для тетрациклинов. Показано, что тетрациклин подавляет митохондриальное окисление жирных кислот, что приводит к микровезикулярному стеатозу печени.

Данные о гепатотоксичности фторхинолонов достаточно противоречивы. В заключении Комитета по лекарственным средствам Медицинской ассоциации Германии от 2002 г. указано, что частота НЛР со стороны печени составляет 21,9 % для ципрофлоксацина, 18,2 % для левофлоксацина и только 9,2 % для моксифлоксацина (который на тот момент применялся в клинической практике всего 3 года). Считается, что тяжелые поражения печени возникают крайне редко ( $<1/100000$  назначений) при применении ципрофлоксацина и левофлоксацина. В то же время в Инструкции по применению препарата «Авелокс» указано, что в очень редких случаях ( $<1/10000$  назначений) при терапии моксифлоксацином может развиваться фульминантный гепатит, приводящий к печеночной недостаточности, возможно с летальным исходом. Кроме того, при применении препарата могут отмечаться: повышение трансаминаз печени ( $\geq 1/100 - <1/10$ ); повышение ЛДГ, ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубина ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ); желтуха и холестатический гепатит ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ) [13].

Необходимо отметить, что при назначении терапии, особенно в амбулаторной практике, врачи склонны недооценивать риск гепатотоксических реакций. Более внимательное отношение врачей к проблеме гепатотоксичности АБ будет, несомненно, способствовать повышению безопасности антибактериальной терапии [2].

**Нефротоксичность.** Нефротоксичность – хорошо известная НЛР аминогликозидов, ванкомицина, полимиксина и амфотерицина В. В амбулаторной практике явления нефротоксичности на фоне терапии АБ обычно остаются незамеченными, хотя препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, рифампицин и ряд других могут приводить к развитию острого интерстициального нефрита. Поражение почек в данном случае обычно является одним из проявлений системной реакции гиперчувствительности и обратимо после отмены терапии.

**Нейротоксичность.** Нейротоксические реакции при терапии АБ встречаются в 1–2 % случаев и проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушениями сна, парестезиями, редко – судорогами и психическими расстройствами. Серьезные

нейротоксические реакции пенициллинов и цефалоспоринов (судороги) отмечаются обычно при парентеральном введении высоких доз АБ, особенно у пациентов пожилого возраста, с почечной недостаточностью, при наличии поражений центральной нервной системы инфекционного, сосудистого или травматического генеза.

**Кардиотоксичность.** В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии.

В доклинических и клинических исследованиях, а также на этапе пострегистрационного наблюдения проводятся дополнительные тесты для выявления потенциальной кардиотоксичности ЛС, в том числе новых АБ. К числу наиболее серьезных проявлений кардиотоксичности относят удлинение интервала QT и развитие аритмий [например, пируэтной желудочковой тахикардии (ПЖТ)] на фоне приема ЛС. Среди antimicrobных препаратов удлинение интервала QT и развитие аритмии чаще других вызывают фторхинолоны, макролиды (эритромицин) и противогрибковые препараты (в частности флуконазол и вориконазол) [26]. По данным Системы сообщений о нежелательных явлениях FDA США, за 5-летний период (с января 2004 г. по декабрь 2008 г.) было зарегистрировано 374 случая развития ПЖТ на фоне применения АБ, среди которых было 28 АБ, 8 противогрибковых препаратов, 1 препарат для лечения лепры и 26 противовирусных препаратов [26]. Наиболее часто случаи развития пируэтной желудочковой тахикардии регистрировались при использовании левофлоксацина (55), флуконазола (47), моксифлоксацина (37) и вориконазола (17). Фторхинолоны нередко вызывают развитие сердечных аритмий, а удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как групповое свойство фторхинолонов [15]. Гретафлоксацин был отозван с фармацевтического рынка компанией-производителем на основании 3 сообщений о развитии сердечной аритмии по типу ПЖТ без летального исхода и 7 сообщений о случаях смерти вследствие сердечных нарушений, связь которых с препаратом расценивалась как возможная [15].

Что касается группы макролидов, то за период с 1970 по 1996 гг. FDA было зарегистрировано 346 случаев сердечных аритмий, связанных с применением эритромицина, из них у 49 пациентов возникли жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия, ПЖТ, трепетание желудочков) и/или летальный исход [24]. По данным

литературы и клинических исследований, азитромицин потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии азитромицином ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов и ряда других лекарственных средств. Всего в базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE имеется 6 сообщений о развитии случаев развития аритмий на фоне монотерапии азитромицином [30]. Следует помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением АБ, возникали у пациентов с множественными факторами риска (лекарственные взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующая патология сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [32].

**Гематологические реакции.** Гематологические реакции при применении АБ в амбулаторной практике отмечаются относительно редко (менее чем у 1 % пациентов), однако могут приводить к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода. На фоне антибактериальной терапии могут отмечаться случаи нейтропении, агранулоцитоза, апластической или гемолитической анемии, тромбоцитопении, эозинофилии. Патогенез гематологических реакций при применении АБ может быть различным и включать как непосредственное токсическое действие на клетки кроветворной системы, так и аутоиммунные процессы (гемолитическая анемия) и гиперчувствительность (эозинофилия).

В России серьезный риск необратимых гематологических реакций связан, прежде всего, с продолжающимся применением хлорамфеникола в амбулаторной практике, в том числе и при самолечении [3].

Таким образом, НЛР при лечении заболеваний органов дыхания, АБ обуславливают

большинство зарегистрированных НЛР. Так, по данным Волгоградской области, в 2009 г. АБ стали причиной 27,1 % НЛР [1].

**Структура НЛР, выявленных при лечении заболеваний органов дыхания по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС).**

Были проанализированы извещения о подозреваемой НЛР лекарственных средств, полученные Волгоградским РЦМБЛС за 2010–2013 гг. Всего за это время врачами лечебных учреждений Волгограда и области в центр мониторинга было отправлено 93 извещения о НЛР, выявленных при лечении заболеваний органов дыхания. Из них НЛР зарегистрированы у 39 мужчин, что составило 42 %, средний возраст мужчин – 59,2 года. Кроме этого, НЛР были выявлены у 54 женщин, что составило 58 %, их средний возраст – 49,6 лет. Было зафиксировано 43 случая возникновения НЛР у детей, из них дети до двух лет – 33 случая (76,7 %), значительно реже НЛР развивались у дошкольников – 7 (16,3 %) и школьников – 3 случая (7 %). Чаще НЛР были зафиксированы в условиях стационара – 72 (77,4 %), 20 случаев (21,5 %) при амбулаторном лечении. Одно НЛР возникло в результате самолечения.

Наиболее часто причиной развития НЛР при терапии заболеваний органов дыхания являлись антибактериальные препараты – 78 случаев (84 %), а в остальных 15 случаях другие препараты для лечения заболеваний респираторной системы, в том числе имеющие АТС-код «R».

Проанализировав структуру развития НЛР при назначении антибактериальных препаратов у данной группы пациентов, было выявлено, что подавляющее большинство нежелательных лекарственных реакций возникало при лечении препаратами из группы цефалоспоринов (рис. 1).

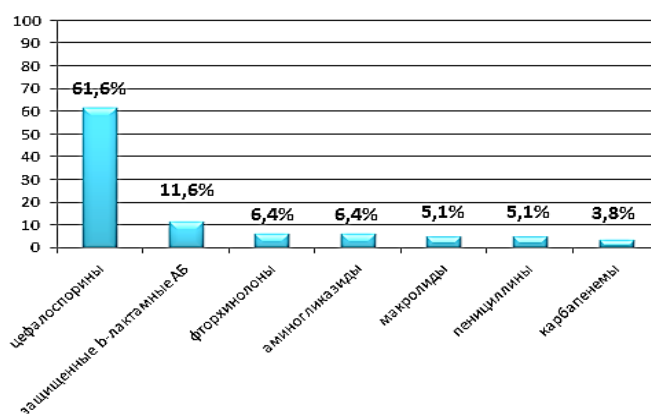


Рис. 1. Группы антибиотиков, ставших причиной НЛР у пациентов с заболеваниями органов дыхания

Из группы цефалоспоринов несколько препаратов, наиболее часто вызывали НЛР: цефтриаксон – 18, цефотаксим – 16, цефазолин – 11. Из них 33 случая возникновения НЛР у детей, в частности 27 случаев у детей до года. Структура показаний к назначению антибиотиков в этой группе детей следующая: острые инфекции верхних дыхательных путей – 36,4 %,

ОРВИ – 27,3 %, бронхиты и пневмонии – 33,3 %.

В общей структуре показаний для назначения антибактериальных препаратов у взрослых и детей при заболеваниях органов дыхания преобладают пневмония и инфекции верхних дыхательных путей (рис. 2).

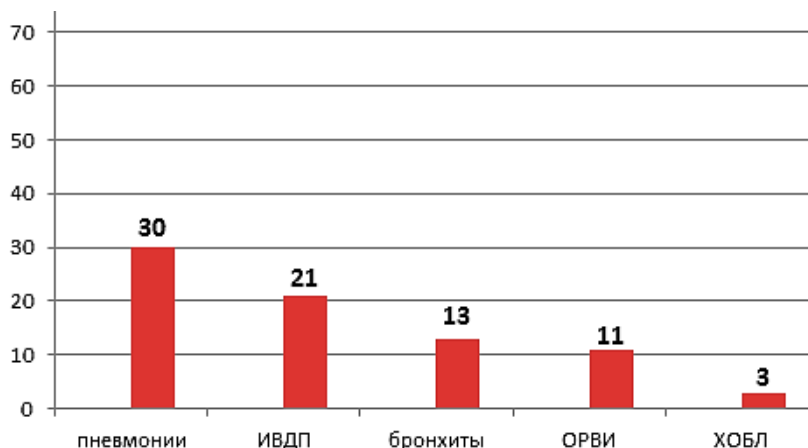


Рис. 2. Показания для назначения антибиотиков у больных с заболеваниями органов дыхания

Среди других препаратов для лечения заболеваний респираторной системы НЛР зафиксировано при применении секретолитических, отхаркивающих препаратов – 5 случаев (33,3 %), по 2 случая (13,3 %) – при применении ГКС, НПВС, противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, по 1 случаю (по 6,7 %) – выявления НЛР на b-адреномиметики и антиконгестанты. Показаниями для назначения препаратов в этой группе являлись: ОРВИ и инфекции верхних дыхательных путей – по 4 (по 26,7 %), пневмония – 3 (20 %), бронхиальная астма – 2 (13,3 %), аллергический ринит и хронический бронхит – по 1 (6,7 %).

Во всех картах-извещениях были зафиксированы побочные реакции типа «В», а именно: аллергическая реакция по типу крапивницы – 35 случаев (44,5 %), диспепсические расстройства – 4 (5,1 %), кожная сыпь – 31 (39,7 %), ангионевротический отек – 8 случаев (10,3 %). В большинстве извещений были зафиксированы клинические события с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «ЛС – неблагоприятная побочная реакция (НЛР)». Они определялись как «вероятная» в 44 случаях (47,8 %), «возможная» – 36 (39,2 %), в одном случае «сомнительная» – 1 (1 %) и «определенная» – 1 (1 %). Оценка достоверности причинно-следственной связи «ЛС – НЛР» проводилась с помощью алгоритма Naranjo, рекомендованного ВОЗ.

При выявлении НЛР лечащими врачами были проведены следующие мероприятия: отмена лекарственного средства – 8 случаев (8,6 %), отмена лекарственного средства и лекарственная терапия – 80 (86 %), в 5 случаях (5,4 %), помимо указанных мер, потребовалась отмена сопутствующего лечения. В качестве лекарственной терапии, как правило, назначались глюкокортикостероидные и антигистаминные препараты. НЛР имели следующий исход: в 79 случаях – выздоровление без последствий (87,8 %), состояние без изменений – 6 (6,7 %), улучшение состояния – 4 случая (4,4 %) и в одном случае смерть при назначении цефтриаксона больной 78 лет с внебольничной пневмонией. Причинно-следственная связь «ЛС – НЛР» в данном случае оценена как «возможная».

Таким образом, большинство лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время для лечения заболеваний органов дыхания, обладают благоприятным профилем безопасности и переносимости. В то же время даже при назначении хорошо известных препаратов, таких как котримоксазол, цiproфлоксацин, амоксициллин/клавуланат, нельзя забывать о возможности возникновения потенциально опасных НЛР [2]. В большей степени к развитию серьезных НЛР предрасположены пациенты с факторами риска (пожилой возраст, сопутствующая патология, нарушения функции печени или почек и т. д.).

У таких больных следует максимально ответственно подходить к выбору АБ в каждом конкретном случае, отдавая предпочтение наиболее безопасным препаратам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Смуева О. Н., Соловкина Ю. В., Гаврилов Ю. Ю. // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 4(36). – С. 68–70.
2. Стецюк О. У., Андреева И. В., Колосов А. В. и др. // Клиническая микробиологическая антимикробная терапия. – 2011. – Том 13. – № 1. – С. 67–84.
3. Фокин А. А. Оптимизация мониторинга потребления антимикробных препаратов для системного применения на региональном уровне: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2010. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/aref/aref-fokin.pdf>.
4. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практич. реком. по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 82 с.
5. Ahlstedt S. // Allergy. – 1984. – Vol. 39. – P. 151–164.
6. Ansari F., Erntell M., Goossens H., et al. // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49 (10). – P. 1496–1504.
7. Araujo L., Demoly P. // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14(27). – P. 2840–2862.
8. Bartholow M. Top 200 Prescription Drugs of 2009. Pharmacy Times. May 11, 2010. <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2010/May2010/RxFocusTopDrugs-0510>.
9. Brinker A. D., Wassel R. T., Lyndly J., et al. // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 250–257.
10. Budnitz D. S., Pollock D. A., Weidenbach K. N., et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 1858–1866.
11. Fiszenson-Albala F., Auzeire V., Mahe E., et al. // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149. – P. 1018–1022.
12. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 1138–1180.
13. <http://grls.rosminzdrav.ru>
14. Hussaini S. H., O'Brien C. S., Despott E. J., et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 19. – P. 15–20.
15. Iannini P. // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 46.
16. IMS Health. IMS Health Reports U.S. Prescription Sales Grew 5.1 Percent in 2009. Press release. IMS Health Web site. April 1, 2010.
17. Kerr J. R. // Br. J. Clin. Pract. – 1994. – Vol. 48. – P. 5–7.
18. Lee C. E., Zembower T. R., Fotis M. A., et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160(18). – P. 2819–2822.
19. Leitner J. M., Graninger W., Thalhammer F. // Infection. – 2010. – Vol. 38 (1). – P. 3–11.
20. Lim W. S., Baudouin S. V., George R. C., et al. // Thorax. – 2009. – Vol. 64 (Suppl 3). – P. 55.
21. Lipsky B. A., Baker C. A. // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 352–364.
22. Mandell L. M., Wunderink R. G., Anzueto A., et al. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44 (Suppl 2). – P. 27–72.
23. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 61. – P. 135–143.
24. Meyer F. P., Geller J. C. // Monatsschr. Kinderheilkd. – 2004.
25. Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 15–19.
26. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., et al. // Drug Saf. – 2010. – Vol. 33(4). – P. 303–314.
27. Rudolph A. H., Price E. V. // JAMA. – 1973. – Vol. 223. – P. 499–501.
28. Salvo F., De Sarro A., Caputi A. P., et al. // Expert Opin. Drug Saf. – 2009. – Vol. 8 (1). – P. 111–118.
29. Salvo F., Polimeni G., Moretti U., et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60. – P. 121–26.
30. Santos N., Oliveira M., Galrinho A., et al. // Rev. Port. Cardiol. – 2010. – Vol. 29(1). – P. 139–142.
31. Shehab N., Patel P. R., Srinivasan A., et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. 735–743.
32. Simky J., Csilek A., Karósi J., et al. // Infection. – 2008. – Vol. 36(3). – P. 194–206.
33. Thompson J. W., Jacobs R. F. // An update. Drug Saf. – 1993. – Vol. 9. – P. 132–142.
34. White A. R., Kaye C., Poupard J., et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – Vol. 53 (Suppl 1). – P. 13–20.