

Нежелательные лекарственные реакции на фоне применения антибиотиков

*Мамлеев Раушан Нурович
Доцент кафедры госпитальной педиатрии КГМУ
Врач-клинический фармаколог ДРКБ МЗ РТ*



Артур Блюменфельд

Аллергические реакции

- АР чаще развиваются у ЧБД (частые назначения АБТ).
- АР чаще развиваются при ОРВИ (редки при бактериальных воспалениях).
- Прием АБ препаратов беременными?
- Наличие атопических заболеваний не повышает риск развития АР на АБ, но у таких пациентов они могут протекать тяжелее.
- Назначение в-блокаторов повышает вероятность и выраженность аллергических реакций.
- Чаще отмечается у женщин.
- Дети родителей с аллергией на ЛС имеют в 15 раз более высокий риск развития АР на АБ.
- Местный > парентеральный > пероральный
- Редко – антибиотикопрофилактика в хирургии
- Часто – длительные курсы АБТ

Аллергические реакции

- Лихорадка? Без сыпи?! Без тахикардии!
- Перекрестные АР:
 - ~ 10% пенициллины ► цефалоспорины
 - ~ 10% цефалоспорины ► пенициллины
 - ~ 1-10% пенициллины ► карбапенемы

Ведение пациентов с анафилактическими реакциями

(рекомендации Американской академии аллергии и др., 2005)

1. Диагностировать анафилактическую реакцию.
2. Уложить пациента в положение с приподнятыми нижними конечностями.
3. Мониторировать пульс, АД, ЧДД каждые 2-5 мин.
4. Ввести 0,1% р-р адреналина п/к* или в/м. Доза для взрослых - 0,01 мл/кг (максимум 0,2-0,5 мл) каждые 10-15 мин, для детей - 0,01 мл/кг.
5. Кислород (8-10 л/мин) с помощью носовых катетеров; у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом его концентрация должна быть снижена.
6. Парентерально ввести H₁-блокаторы, например, 0,025-0,05 г дифенгидрамина (2,5-5 мл 1% р-ра димедрола).
7. Если анафилаксия вызвана в/м или п/к инъекцией препарата, ввести 0,15-0,3 мл 0,1% р-ра адреналина в место инъекции.
8. При гипотензии или бронхоспазме - транспортировать в ОРИТ.
9. При гипотензии - ввести в/в солевые и коллоидные растворы, вазопрессоры (допамин).
10. Купировать бронхоспазм: β_2 -агонисты, аминофиллин (*эуфиллин*) - 5-6 мг/кг (0,25 мл/кг 2,4% р-ра) в виде 20-минутной в/в инфузии.
11. В/в гидрокортизона гемисукцинат - 5 мг/кг или преднизолон - 1 мг/кг. Введение можно повторять через каждые 6 ч.
12. У пациентов, получавших до развития анафилаксии β -блокаторы, возможна резистентность к адреналину. Им показан глюкагон 1 мг/кг в/в струйно. При необходимости - длительная инфузия глюкагона 1-5 мг/ч.
13. У пациентов, получающих β -блокаторы, в случае неэффективности адреналина, глюкагона, инфузионной терапии возможно назначение изопротеренола: 1 мг, в/в инфузия, 0,1 мкг/кг/мин. Однако изопротеренол может усилить угнетение сократимости миокарда, вызванной β -блокаторами, вызвать развитие аритмии и ишемии миокарда.

* В последнее время рекомендуется использовать только в/м введение адреналина вследствие его большей безопасности и эффективности. *BMJ*, 1999; 319: 1-2.

Псевдоаллергические реакции

- Ампициллин?
- Амоксициллин?
- «Защищенные» аминопенициллины?
- Ко-тримоксазол?
- Ванкомицин !!!

Реакции бактериолиза

- Реакция Яриша-Герксгеймера - гибель микроба и высвобождение эндотоксинов (эндотоксинемия)
- Спирохетозы
- Менингококцемия и угроза ИТШ
- Бактерициды или бактериостатики??

Дисбактериоз

- **Бифидобактерии:**
- чувствительны к линкозамидам, цефалоспорином, пенициллинам, метронидазолу
- устойчивы к аминогликозидам (лактация?)
- Назначение бифидопрепаратов на фоне АБТ???

Дисбактериоз ?

- Дисбактериоз = диарея???
- Эффект клавулановой кислоты
- Вторичная гиполактазия
- Мотилиноподобный эффект макролидов

Мотилиноподобный эффект макролидов

Макролиды (особенно 14-членные, азитромицин) вызывают усиление перистальтики ЖКТ (тошнота, рвота, диарея).

16-членные макролиды

не обладают прокинетической активностью

(низкая тропность к мотилиновым рецепторам)

Применение при беременности



- **Эритромицин** вызывает гипертрофический пилоростеноз
- **Эритромицин** оказывает тератогенный эффект
- **Эритромицин опасен** в течение всего периода беременности!



- *16-членные макролиды* не вызывают гипертрофический пилоростеноз
- *16-членные макролиды* не оказывают тератогенного эффекта
- *16-членные макролиды* могут применяться
 - по показаниям
 - в течение всего периода беременности!



Нефротоксичность

- **Токсические эффекты на канальцевый аппарат**
- **Фон - артериальная гипотензия**
- **Гипомагниемия!**
- **Симптомокомплекс Фанкони**
- **Комбинация с НПВС, «петлевыми» диуретиками**
- **Кристаллурия**

Билирубиновая энцефалопатия

- Конкуренция АБ с НБ на альбумине
- Сульфаниламиды, цефтриаксон, ампициллин !!!

«Конкуренция за альбумин» ?

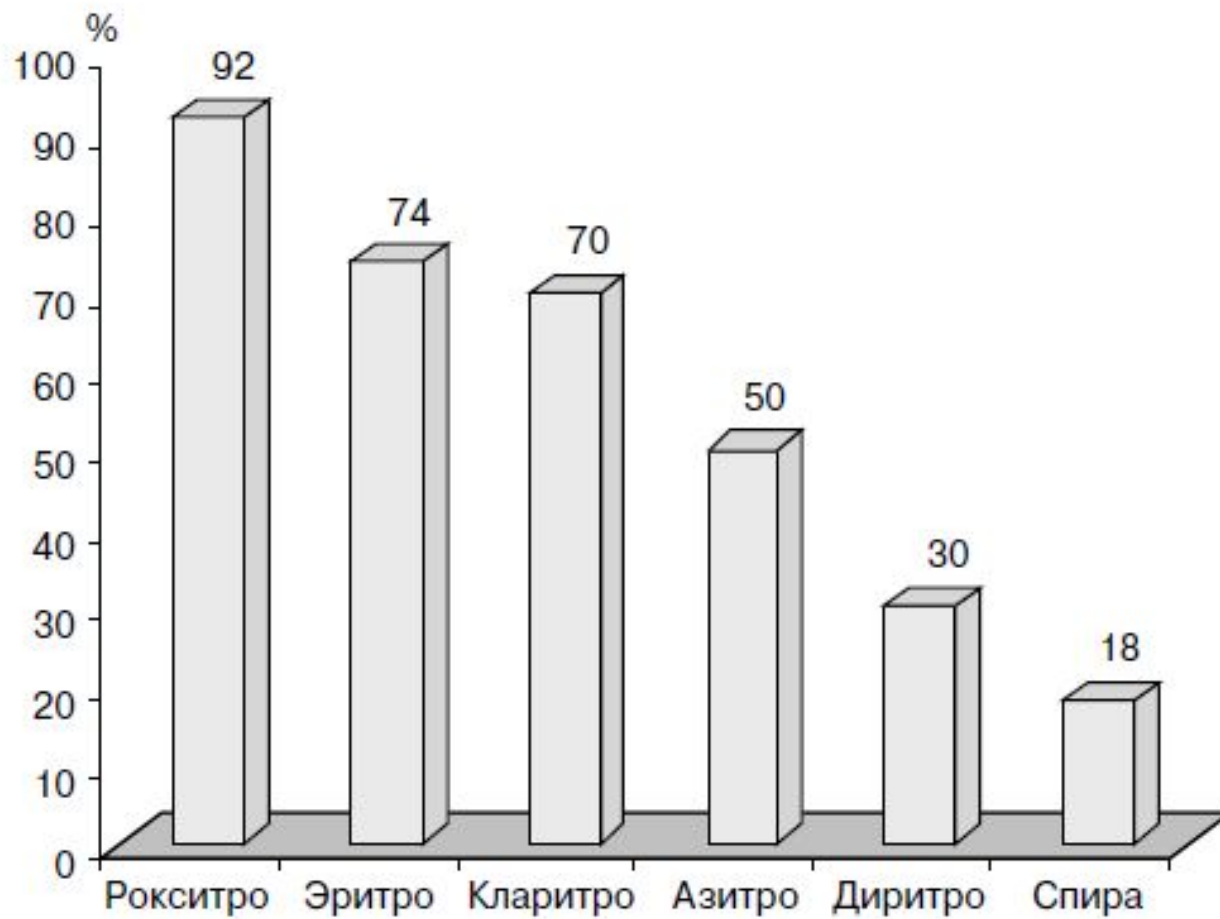


Рис. 2. Связывание макролидов с белками плазмы [27].

Псевдохолелитиаз

- **Цефтриаксон: кристаллы кальциевых солей цефтриаксона в желчи (усугубление холестаза)**

Лекарственные поражения печени:

- 1) **предсказуемые, дозозависимые – токсические;**
- 2) **непредсказуемые – идиосинкразические:**
метаболические (генетически детерминированы) И
иммуноаллергические (гипертермия, сыпь, эозинофилия,
формирование антиядерных антител и антител к гладко-
мышечным клеткам).

Гепатотоксичность

- **Оксациллин**
- **Амоксициллин/клавуланат**
- **Метронидазол**
- **Тетрациклины**
- **Цефтриаксон**
- **14-членные макролиды**

Гепатотоксичность

Таблица 1. Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ
Цитолитический	Более 2 норм	Норма
Холестатический	Норма	Более 2 норм
Смешанный	Более 2 норм	Более 2 норм

Гепатотоксичность

Показатели параклинического исследования (биохимического), свидетельствующие о ЛПП
Любой из следующих признаков является подтверждением ЛПП
1. АЛАТ: 5– и более кратное превышение верхней границы нормы
2. АЛАТ: 3– и более кратное повышение при одновременном 2– и более кратном повышении концентрации билирубина.
3. Щелочная фосфатаза (ЩФ): 2– и более кратное превышение верхней границы нормы (особую диагностическую ценность данный симптом приобретает при сопутствующем повышении концентрации 5'-нуклеотидазы γ -глутамил-транспептидазы и при отсутствии установленной костной патологии, способствующей повышению ЩФ).
Уровень убедительности доказательств – 2b (описательные/ ретроспективные когортные исследования)
Примечание: В случае если у пациента выявлена фоновая патология печени, сопровождающаяся изменением биохимических показателей, верхняя граница нормы меняется на среднее фоновое значение, определенное до начала терапии «подозреваемым» препаратом.

Гепатотоксичность

Таблица 5. Критерии CIOMS и соответствующая терминология ЛПП

Термин	Критерии
Гепатоцеллюлярное поражение	Изолированное повышение АЛТ больше двух норм или $АЛТ/ЩФ \geq 5$
Холестатическое поражение	Изолированное повышение ЩФ больше двух норм или $АЛТ/ЩФ \leq 2$
Смешанное поражение	АЛТ и ЩФ повышены, а $2 < АЛТ/ЩФ < 5$
Острое поражение	Вышеописанные изменения длительностью менее 3 мес
Хроническое поражение	Вышеописанные изменения длительностью более 3 мес

Гепатотоксичность амоксициллина/клавуланата

- С применением амоксициллина/клавуланата связано до 23% всех выявляемых антибиотикоиндуцированных ЛПП
- Описано несколько сотен ЛПП амоксициллин/клавуланатом
- Риск гепатотоксичности при применении амоксициллина/клавуланата в 5–9 раз превышает таковой для амоксициллина
- Средняя продолжительность лечения амоксициллином/клавуланатом – 10-14 сут.
- Частота ЛПП выше в группе детей, принимавших амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг массы тела
- Развитие желтухи на 25-й день от начала приема препарата.
- По частоте лидировали смешанные ЛПП, в 2 раза реже - гепатоцеллюлярные повреждения, еще реже – холестатические.
- Повышенный уровень АЛТ нормализовался через 11,5 нед после начала приема препарата.
- Неблагоприятные исходы наблюдались у 7% больных.

Гепатотоксичность амоксициллина/клавуланата

Необходимо:

- не допускать необоснованной пролонгации назначения А/К**
- не допускать необоснованных повторных курсов А/К**
- максимальная суточная доза клавулановой кислоты для детей старше 12 лет ограничена 600 мг/сут, для детей до 12 лет — 10 мг/кг/сут**
- с целью обнаружения признаков ЛПП при приеме антибиотика показан мониторинг биохимических показателей через 4-5 нед от начала лечения.**

Гепатотоксичность

**В зависимости от способности
взаимодействовать с CYP3A4**

**(образование гепатотоксических нитрозоалкановых
производных и угроза цитолиза, холестатического гепатита)**

макролиды можно подразделить на 3 группы:

- 1) сильные ингибиторы (тролеандомицин,
эритромицин и кларитромицин);**
- 2) препараты с более слабым действием
(мидекамицин, джозамицин и рокситромицин);**
- 3) препараты, не влияющие на его активность
(азитромицин, диритромицин и спирамицин)**

Гематотоксичность, миелодепрессия

- **Оксациллин??**
- **Ванкомицин**
- **Линезолид**
- **Левомецетин !!!**

Отечный синдром

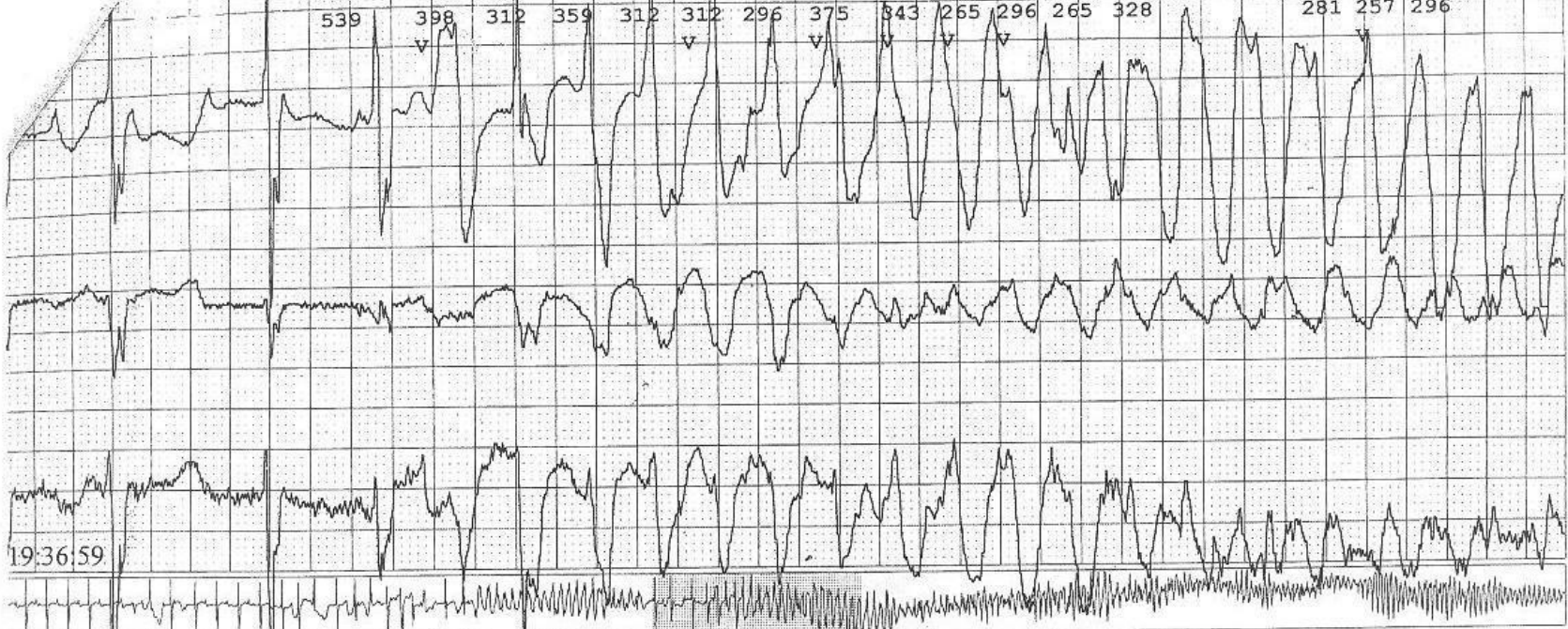
- Пациентам, которым требуется ограничение потребления натрия, следует принимать во внимание содержание натрия в цефотаксима натриевой соли (48.2 мг/г).
- Карбоксипенициллины ?

Проаритмогенные эффекты

- Угроза развития жизнеугрожающих тахикардий (СВСС)
- Макролиды увеличивают биодоступность дигоксина
- Желудочковые аритмии могут возникнуть при болюсном введении цефотаксима через центральный венозный катетер
- Многие антибиотики вызывают удлинение QT-интервала (макролиды, фторхинолоны, котримоксазол)

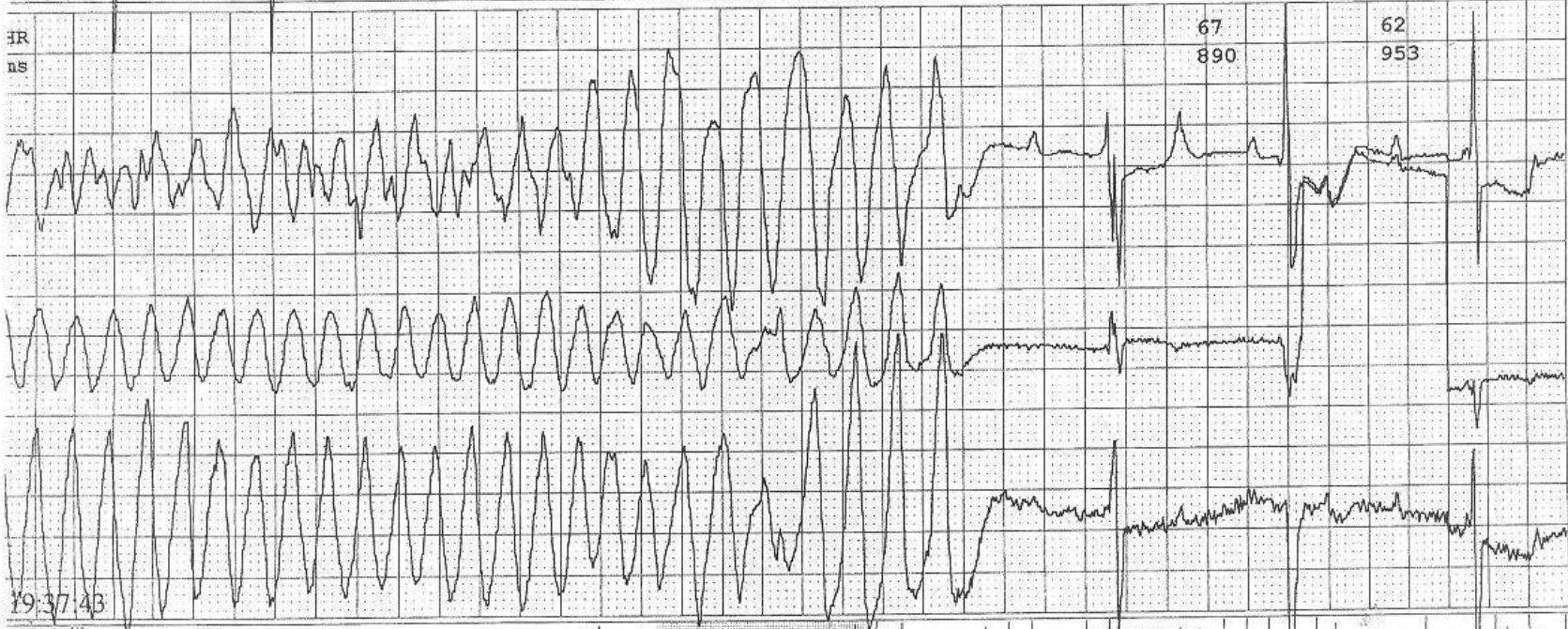
111 150 192 166 192 192 202 160 174 225 202 225 182
539 398 312 359 312 312 296 375 343 265 296 265 328

213 232 202
281 257 296



IR
ns

67 62
890 953



Кардиотоксичность макролидов

■ Макролиды вызывают удлинение QT-интервала
– угроза «пируэтной» тахикардии!

Сравнение по степени аритмогенности:

кларитромицин > эритромицин >

джозамицин = мидекамицин >

рокситромицин > азитромицин >

спирамицин

Нейротоксический эффект

- Проконвульсивный эффект
- Периферическая нейропатия
- Блокада нейро-мышечной передачи
- Повышение нейроактивности

Нейротоксический синдром (продолжение)

- Серотониновый синдром (эффект избыточного накопления серотонина в ЦНС, сверхстимуляция 5-НТ рецепторов).
- Клиника СС - волнение, изменение психического статуса, миоклонус, тремор, гиперрефлексия, атаксия, диарея, жар лица, потливость, тризм, парестезии, дискоординация, подергивание головы).
- Антибактериальные препараты – ингибиторы МАО (линезолид, изониазид, фуразолидон).
- Сочетание с СИОЗС (реже – др. антидепрессантами)

Кларитромицин: развитие суицидальных мыслей

Сообщения из базы ВОЗ свидетельствуют, что психические реакции на фоне применения кларитромицина могут приводить к суициду (29 сообщений из 7 стран; 11 женщин и 18 мужчин от 6 до 84 лет).

У 4 пациентов отмечены *суициды с летальным исходом*, включая 2 пациентов, которые продолжили терапию кларитромицином после появления психических симптомов. Случаи психических неблагоприятных побочных реакций (*психозы и тревога*) известны при использовании препарата. Информация о возможности развития суицидальных мыслей и намерений не отражена в инструкции по применению кларитромицина.

*SIGNAL, Analysis of Adverse Reactions
Reports in the WHO database, December 2008*

Нейротоксический синдром ?

Страбизм? Диплопия?



Артротоксичность

- **Фторированные и нефторированные хинолоны:**
- **Артралгии, тендиниты**
- **Снижение роста??**
- **Отрывы сухожилий (занятия спортом, ГКС)**

Американская академия педиатрии поддерживает позицию ограничения использования фторхинолонов у детей

В целом, фторхинолоны у детей и подростков могут назначаться лишь при некоторых состояниях, а именно:

- При инфекциях, вызванных полирезистентными патогенами, для лечения которых отсутствует более безопасная и эффективная альтернатива;
- Варианты лечения включают либо назначение парентеральной терапии препаратами других групп или назначение фторхинолонов внутрь, и в данном случае предпочтение отдаётся использованию антибиотика внутрь.

The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2011

Влияние на гемостаз

- **Угнетение микрофлоры**
- **Конкуренция с витамином К**
- **Угнетение адгезии/агрегации тромбоцитов**



Фотосенсибилизация

- Фотодерматозы (ФТР и ФАР)
 - Фторхинолоны!
 - Ко-тримоксазол!
-
- Ограничение инсоляции и УФО !

Эозинофильная пневмония

- Нитрофураны (нитрофурантоин)
- Кубицин (даптомицин)

Дисульфирамоподобный эффект

- Угнетение ацетальдегиддегидрогеназы (эффект антабуса, эсперали – непереносимость алкоголя).
- Метронидазол, фуразолидон, цефоперазон, цефотаксим, цефамандол.
- Запрет на применение спиртсодержащих препаратов (настоек трав, корвалола и т.п.)

Антибиотик и вспомогательные вещества!

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета, не содержащий посторонних частиц.

	1 мл	1 фл.
<u>нетилмицин</u> (в форме сульфата)	100 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, динатрия эдетат, натрия метабисульфит, натрия сульфит безводный, вода д/и, азот (инертный наполнитель).

2 мл - флаконы (1) - коробки картонные.

Антибиотик и вспомогательные вещества!

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета, не содержащий посторонних частиц.

1 мл 1 фл.

нетилмицин (в форме сульфата)

100 мг 200 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, динатрия эдетат, натрия метабисульфит, натрия сульфит безводный, вода д/и, азот (инертный наполнитель).

2 мл - флаконы (1) - коробки картонные.

Как можно избежать побочных эффектов антибиотиков?

**1. Не назначать антибиотик,
в отношении которого имеются серьезные
опасения в плане реализации побочного
действия (например, гентамицин при
интерстициальном нефрите, метронидазол при
гепатите и т.д.),
если есть возможность назначения
менее токсичного препарата.**

Как можно избежать побочных эффектов антибиотиков?

2. Избегать одновременного назначения препаратов, если их комбинация увеличивает риск возникновения НЛР

(например, аминогликозиды или гликопептиды и фуросемид, гентамицин и ГЭК, гентамицин и НПВС; повышение риска геморрагических осложнений при сочетании некоторых β -лактамов с непрямыми антикоагулянтами).

Как можно избежать побочных эффектов антибиотиков?

3. Стремиться использовать комбинации препаратов, ослабляющие побочные эффекты антибиотика (например, гентамицин и амилорид, гентамицин и фосфомицин, гентамицин и левокарнитин).

Как можно избежать побочных эффектов антибиотиков?

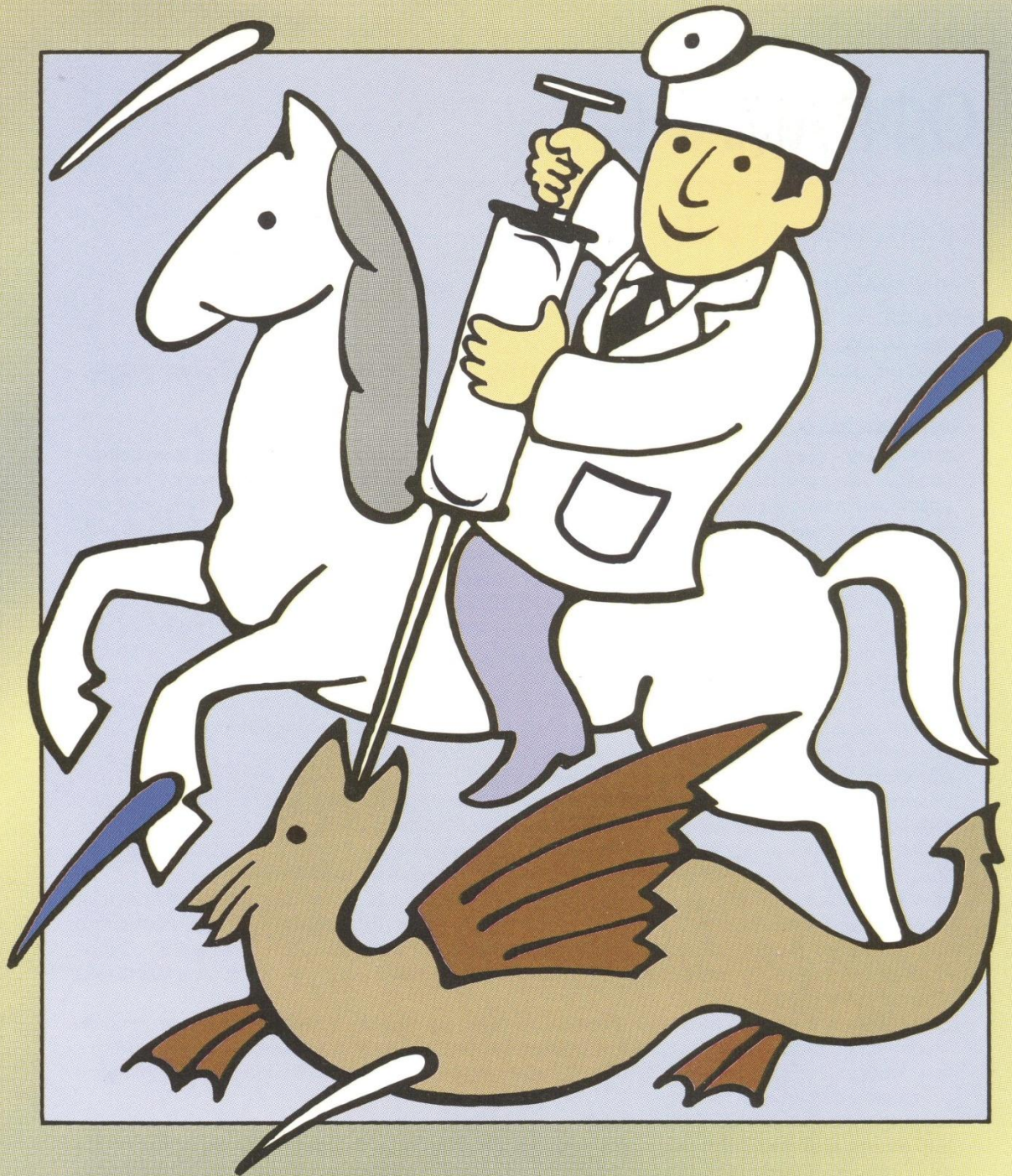
4. Не использовать без серьезной необходимости субтоксические дозы АБ.

5. Воздерживаться от необоснованной пролонгации курсов антибиотикотерапии.

Как можно избежать побочных эффектов антибиотиков?

Неблагоприятные последствия лекарственных взаимодействий развиваются в 3-5 % случаев при одновременном приеме 2-5 препаратов. Их риск значительно повышается при увеличении числа препаратов более 5, у людей старше 65 лет и у пациентов с почечной недостаточностью.

Одним из наиболее действенных методов уменьшения вероятности лекарственных взаимодействий является предупреждение полипрагмазии.



*Спасибо
за внимание!
До новых встреч!*