

УДК 615.281-053

А.Н. Ихамбаева (магистр медицины), Л.Г. Макалкина (PhD, к.м.н.), Н.Т. Алдиярова (д.м.н.), В.К. Суров

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ

В статье рассматриваются вопросы безопасного применения разных групп антибактериальных препаратов у детей. Особое внимание в статье уделено показаниям, возрастным ограничениям антибактериальных средств у детей. Было выяснено, что имеются различия/разночтения информации в инструкциях генерических лекарств разных производителей по ограничению применения препаратов в разном возрасте и в показаниях к применению антибиотиков у детей. Выбор препарата и схемы его назначения в качестве монотерапии или в комбинации с другими антимикробными средствами должны рассматриваться в зависимости от формы заболевания с учетом сроков начала лечения, этиологической структуры инфекционного процесса, тяжести процесса, возможности развития осложнений. При выборе безопасных схем лекарственного воздействия на организм ребенка, врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о риске и правильному применению тех или иных антибиотиков у детей.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, нежелательная реакция, безопасное использование, показание к применению антибиотиков.

Введение

На данный момент существует около 245 антибиотиков 10-ти фармакологических групп, в Казахстане зарегистрировано 694 антибактериальных препаратов (более 8,89 % всех зарегистрированных лекарств), но, тем не менее, пациенты могут подвергнуться опасности от неправильного применения антибиотиков и развития резистентности микроорганизмов.

Затрудняют рациональный выбор противомикробных средств у детей разночтения по ограничению применения препаратов в разном возрасте, приведенные в инструкциях генерических лекарств разных производителей. Например, сульфаниламиды запрещены для применения у детей в США до 12 лет, в Казахстане – до 6 лет. Применение местных аэрозольных препаратов, содержащих антибиотики и сульфаниламиды (особенно в сочетании с эфирными маслами и раздражающими веществами), нецелесообразно и может способствовать развитию побочных явлений (например, ларингоспазма). Кроме того, применение раздражающих аэрозольных препаратов противопоказано детям до 6-ти лет в связи с потенциальной возможностью остановки дыхания и провоцирования судорожного синдрома [1].

Побочное действие лекарственных препаратов, по современной терминологии – нежелательные лекарственные реакции (НЛР), определяют как вредные и непреднамеренные эффекты, возникающие вследствие применения того или иного лекарственного средства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения или диагностики. Нежелательные лекарственные реакции отмечаются у 4-40% взрослых пациентов, принимающих ЛС, что составляет 2-3% от общей популяции; в структуре летальности они занимают 4-6 место среди госпитализированных пациентов [2].

Риск нежелательных реакций возрастает при использовании нелегализованных и назначаемых не по строгим показаниям лекарств. При назначении таких средств побочные реакции регистрируются в 6% случаев, по сравнению с 3,9% при правильном применении. Антибиотики занимают не самое высокое место в списках токсичных лекарств, но с учетом массовости их применения, побочные реакции встречаются нередко. Этому явлению пока не уделяется должного внимания. При детальном анализе в США оказалось, что 505 обращений за медицинской помощью в связи с НЛР связано с реакциями на пенициллины [3].



циллины и цефалоспорины (36,9% и 12,2% соответственно) [3].

По данным наблюдательного исследования (США, 2001), неблагоприятные реакции на лекарства были причиной 244 тыс. амбулаторных обращений детей в возрасте до 15 лет. В период активного наблюдения за 63 американскими стационарами установлено, что в вышеупомянутой возрастной группе частота неблагоприятных реакций на лекарственные средства (ЛС) составила 2 на 1000 человек. Причем, наибольший риск наблюдался в младшей возрастной группе. Так, половина зарегистрированных НПР на ЛС отмечена у детей в возрасте <4 лет; риск развития НПР в педиатрической популяции в возрасте <5 лет был более чем в 5 раз выше по сравнению со школьниками (5,8 на 1000 против 1,1 на 1000). Ошибки при проведении медикаментозного лечения были в три раза больше распространены в педиатрической больнице по сравнению с больницей для взрослых (29 против 9,1 на 1000 дней лечения) [4].

По данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 года, более 50% лекарств назначается в педиатрии нерационально, т.е. более чем половина детей лечится неправильно [5].

Следует помнить, что безопасность и переносимость назначаемых антибактериальных препаратов (АБП) не менее важна, чем их эффективность. По данным Shehab N. и соавт., изучавших причины обращения населения США за неотложной медицинской помощью в гг., нежелательные реакции, вызванные применением АБП, являются причиной каждого 5-го случая (19,3%) таких обращений. Среди осложнений терапии АБП наиболее частыми были аллергические реакции (78,7%), далее следуют нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, поражения печени и почек [6].

Оценка безопасности лекарственных средств в педиатрической популяции должна проводиться особенно тщательно. Во-первых, растущий организм ребенка по сравнению с взрослыми имеет существенные отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., что может приводить к развитию нежелательных реакций, характерных только для детской популяции. Во-вторых, проблема безопасности многих ЛС, в том числе антибактериальных, может

быть связана с высокой частотой их применения с медицинской целью не в соответствии с официально утвержденной инструкцией («off-label»), что чаще приводит к развитию нежелательных реакций [7].

Антибактериальные препараты

Пенициллины.

Бензилпенициллин (натриевая соль). Согласно утверждённой инструкции по применению разрешен к применению с новорожденного возраста при крупозной и очаговой пневмонии, эмпиеме плевры, бронхите, сепсисе, септическом эндокардите (острый и подострый), перитоните, менингите, остеомиелите, пиелонефрите, пиелите, цистите, уретрите, гонорее, бленнорее, сифилисе, холангите, холецистите, раневой инфекции, роже, импетиго, вторично инфицированных дерматозах, дифтерии, скарлатине, сибирской язве, гайморите, отите, гнойном конъюнктивите.

Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) рекомендован как препарат выбора при внебольничной пневмонии (тяжелая форма), сепсисе у новорожденных и детей и при врожденном сифилисе. Как препарат второго ряда рекомендован при остром бактериальном менингите [8].

Согласно британскому национальному формуляру 2018-2019 г. разрешен к применению с новорожденного возраста при инфекциях горла, среднем отите, пневмонии, целлюлите, неонатальном сепсисе и менингококковой инфекции [9].

Бензатинбензилпенициллин. Согласно утверждённой инструкции по применению разрешен к применению у детей для лечения сифилиса, также при врожденном сифилисе.

Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) рекомендован как препарат выбора при врожденном сифилисе [8].

В британском национальном формуляре не представлен.

Ампициллин. Согласно утверждённой инструкции по применению разрешен к применению у детей с новорожденного возраста при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к ампициллину микроорганизмами. Ампициллин производства ПАО «Биохимик», Российская Федерация имеет противопоказание – детский возраст до 1 мес. Таблетированные формы ампициллина противопоказаны детям до 6 лет.



Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) рекомендован как препарат выбора при внебольничной пневмонии (тяжелая форма), сепсисе у новорожденных и детей и при врожденном сифилисе. Как препарат второго ряда рекомендован при остром бактериальном менингите [8].

В британском национальном формуляре представлен и разрешен к применению с новорожденного возраста для лечения бронхита, инфекции мочевыводящих путей, среднего отита, синусита, осложненной внебольничной пневмонии, сальмонеллеза, энтерококкового эндокардита (в комбинации с другими антибиотиками), и менингитах вызванных листериями [9].

Амоксициллин. Основным препаратом для перорального приема является амоксициллин, который по своим фармакокинетическим качествам и переносимости существенно превосходит ампициллин. Амоксициллину следует отдавать предпочтение перед ампициллином при инфекциях дыхательных путей.

Согласно утверждённой инструкции Амоксициллин в капсулах производства «Медокеми Лтд», Лимассол, КИПР противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет, из-за присутствия в оболочке капсулы красителей запрещенных к применению у детей, в таблетках противопоказан до 6 лет, в виде суспензии разрешен к применению с новорожденного возраста.

Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) рекомендован для лечения внебольничной пневмонии (умеренная, тяжелая форма), инфекции нижних мочевыводящих путей, среднего отита, фарингита, сепсиса у новорожденных и детей, синусита и в качестве альтернативной терапии при остром бактериальном менингите [8].

В британском национальном формуляре представлен, разрешен к применению в виде суспензии с новорожденного возраста при чувствительных к нему инфекциях [9].

Амоксициллин/клавуланат. Амоксициллин/клавуланат отличается от амоксициллина способностью преодолевать приобретенную резистентность, вызванную продукцией бета-лактамаз, которая отмечается у *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae* и ряда других микроорганизмов. Амоксициллин/клавуланат удобно использовать для проведения ступенчатой терапии.

Согласно утверждённой инструкции Амоксициллин/клавуланат в виде суспензии не разрешен к применению у детей до 3 месяцев жизни, в виде таблеток противопоказан детям до 12 лет, инъекционная форма разрешена с новорожденного возраста при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами.

Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) является препаратом выбора при внебольничных пневмониях (тяжелая форма), сложных внутрибрюшных инфекциях (от легкой до умеренной), внутрибольничной пневмонии, фебрильной нейтропении низкого риска, инфекциях нижних мочевыводящих путей, синусите, инфекции кожи и мягких тканей [8].

В британском национальном формуляре представлен, разрешен к применению при инфекциях респираторного тракта, костей и суставов, мочевыводящих путей, абдоминальных инфекциях, целлюлите и при укусах животными [9].

Существует более высокий уровень холестатических или смешанных холестатическо-гепатоцеллюлярных паттернов повреждения печени, связанных с приемом Амоксициллин клавуланата [10, 11]. Летальные исходы очень редки (порядка одного на несколько миллионов), и, как полагают, подобная гепатотоксичность не наблюдается при применении амоксициллина [12].

Пиперациллин тазобактам в британском национальном формуляре представлен, разрешен к применению с новорожденного возраста при внутрибольничной пневмонии, септицемии, осложненной инфекции мочевыводящих путей или кожи, мягких тканей [9].

Согласно модельного списка ВОЗ имеет следующие показания у детей: сложные внутрибрюшные инфекции, лихорадочная нейтропения высокого риска, внутрибольничная пневмония. В РК зарегистрирован и имеет те же показания и разрешен с новорожденного возраста [8].

Тикарциллин клавуланат также разрешен к применению с новорожденного возраста при инфекциях, вызванных *Pseudomonas* и *Proteus* spp. В британском формуляре для детей представлен, в модельном списке ВОЗ не представлен.

Цефалоспорины. Из группы цефалоспоринов в британском формуляре представлены и разрешены к применению у детей следующие препараты: цефадроксил, цефалексин, цефрадин, цефа-



клар, цефуроксим, цефиксим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон [9].

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) представлены следующие цефалоспорины: цефалексин в качестве препарата второго ряда при фарингите и инфекции кожи и мягких тканей; цефазолин для хирургической антибиотикопрофилактики и альтернативной терапии при инфекциях костей и суставов; цефиксим рекомендован в качестве препарата второго ряда при острой инвазивной бактериальной диарее/дизентерии; цефотаксим как препарат первого ряда рекомендован при остром бактериальном менингите, внебольничной пневмонии (тяжелая форма), сложных абдоминальных инфекциях, внутрибольничной пневмонии, пиелонефрите (тяжелая форма) и в качестве препарата второго ряда при инфекциях костей и суставов, пиелонефрите (от легкой до умеренной), сепсисе у новорожденных и детей; цефтриаксон – препарат выбора при остром бактериальном менингите, внебольничной пневмонии (тяжелая форма), абдоминальных инфекциях, внутрибольничной пневмонии, пиелонефрите и для альтернативной терапии показан при острой инвазивной бактериальной диарее/дизентерии, инфекциях костей и суставов, пиелонефрите и простатите, сепсисе у новорожденных и детей; цефтазидим и цефепим показан при осложненных инфекциях [8].

Из антибиотиков данной группы наиболее предпочтительными являются цефалоспорины II-III поколений, особенно цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, которые превосходят цефазолин по активности против пневмококка, гемофильной палочки, грамотрицательной микрофлоры.

Цефтазидим обладает значительно меньшей антипневмококковой активностью, но имеет преимущество перед другими цефалоспоринами II-III поколений при синегнойной инфекции. Цефепим сочетает в себе высокую активность против пневмококков и грамотрицательной микрофлоры, особенно *P.aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Все цефалоспорины не действуют на MRSA и энтерококки. Следует помнить о возможности перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспоринами.

Оральные цефалоспорины хорошо переносятся большинством детей. Тяжелая токсичность встречается редко, однако многие дети испытывают умеренные побочные эффекты. Примерно от пяти до двадцати процентов всех пациентов будут испытывать транзиторные желудочно-кишеч-

ного тракта эффекты, включая боль в животе, тошноту, рвоту или диарею. Клинические исследования не смогли продемонстрировать значительной разницы в частоте этих побочных эффектов среди цефалоспоринов. Различия в методологии и терминологии препятствовали провести сравнительный анализ (метаанализ) нескольких клинических испытаний. По оценкам, аллергические реакции встречаются у 1-4% всех пациентов кто лечился цефалоспоринами. У большинства пациентов с аллергией развивается макулопапулезная сыпь, с или без эозинофилии. Тяжелые дерматологические реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, также были связаны с использованием цефалоспоринов [13]. Перекрестная аллергическая реакция с пенициллинами остается проблемой, только у 3-7% пациентов с зарегистрированной аллергией на пенициллин имметя аллергия на цефалоспорины [14].

Карбапенемы. Имипенем и меропенем не имеют доказанных принципиальных различий между собой. Поэтому их можно рассматривать как взаимозаменяемые. При поражении центральной нервной системы и судорожном синдроме следует отдавать предпочтение меропенему.

Карбапенемы зарезервированы для использования при подозрении на серьезные и опасные для жизни инфекции или доказано, что они вызваны бактериями, устойчивыми к другим обычно используемым противомикробным препаратам но восприимчив к карбапенемам [15]. Они в основном используются в отделениях интенсивной терапии для начальной эмпирической терапии или этиологической терапии после тестирования чувствительности, для различных серьезных инфекции, особенно внутрибольничных инфекции и в ситуациях, когда другие схемы считаются неэффективными или неуместными (например, комбинации, содержащие аминогликозиды противопоказаны). Инфекции, для которых могут быть полезны карбапенемы включают вентилятор-ассоциированная пневмония, тяжелый сепсис, внутрибрюшные и другие инфекции, которые могут быть полимикробной, в том числе смешанной аэробно-анаэробной этиологии [16-18].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует имипенем-циластатин, эртапенем и меропенем при серьезных инфекциях, не поддающихся стандартной терапии [9].

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей представлены имипенем/



циластатин, меропенем и показаны при осложненных инфекциях. Дорипенем в детской практике не рекомендуется из-за отсутствия клинических исследований и опыта применения препарата в педиатрической практике [8].

Макролиды. Макролиды являются альтернативной группой при наличии аллергических реакции на пенициллины. Они активны против большинства пенициллин резистентных стафилококков. В британском формуляре для детей представлены: азитромицин, кларитромицин, эритромицин. Азитромицин разрешен к применению у детей с 6 месяцев при инфекциях дыхательных путей, среднем отите, инфекциях кожи и мягких тканей, муковисцидозе, хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе, неосложненных половых хламидийных инфекциях и негонококковом уретрите, болезни Лайма и для профилактики стрептококковой инфекции группы А при аллергии на пенициллины. Кларитромицин лицензирован с неонатального возраста и показан при инфекциях дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей, среднем отите, остром синусите, болезни Лайма, для профилактики коклюша и в составе эрадикационной антигеликобактерной терапии. Эритромицин также разрешен с новорожденного возраста и является альтернативой пенициллину у лиц с гиперчувствительностью: инфекции полости рта, кампилобактерный энтерит, инфекции дыхательных путей, включая легионеллез, хламидийную офтальмию. Также показан для лечения и профилактики коклюша, дифтерии, раннем сифилисе, неосложненном генитальном хламидиозе, негонококковом уретрите, парезе ЖКТ, гнойничковом заболевании кожи, в том числе юношеские угри [9].

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей представлены азитромицин рекомендованный в качестве препарата первого ряда при холере и в качестве препарата второго ряда при острой инвазивной бактериальной диарей/дизентерии и кларитромицин рекомендованный в качестве альтернативы при фарингите [8].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств, таблетированные формы кларитромицина разрешены у детей с 12 и 18 лет, суспензии разрешены у детей с 6 месяцев, раствор для инфузии противопоказан у детей до 12 лет. Таблетированные и капсулированные формы азитромицина разрешены у детей с 6 летнего возраста, суспензии разрешены у детей с 6 месяцев, раствор для инфузии противо-

показан у детей до 16 лет. Таблетки эритромицина противопоказаны детям до 6 и 8 лет, раствор для в/в введения имеет противопоказание – детский возраст до 3 месяцев. Раствор для инфузии спирамицина противопоказан в детской практике, но таблетки разрешены с 6 летнего возраста. Суспензия мидекамицина разрешена к применению у детей с массой тела до 30 кг. Таблетки рокситромицина разрешены к применению у детей с 6 лет. Таблетки джозамицина разрешены к применению у детей с 14 лет.

Аминогликозиды. Аминогликозиды являются группой антибиотиков широкого спектра действия; они обладают специфической ото- и нефротоксичностью, а также способностью угнетать дыхание вплоть до развития мышечной блокады. И, тем не менее, в настоящее время они занимают ведущее место в лечении тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний.

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) из аминогликозидов представлены гентамицин и амикацин. Гентамицин рекомендован как препарат выбора при внебольничной пневмонии (тяжелая форма) и сепсисе у новорожденных и детей. Амикацин показан при тяжелом пиелонефрите, фебрильной нейтропении высокого риска и сепсисе у новорожденных и детей [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует амикацин при неонатальном сепсисе, псевдомонадной инфекции при муковисцидозе и грамотрицательных инфекциях резистентных к гентамицину. Гентамицин показан при септицемии, менингите и других инфекциях ЦНС, биллиарного тракта, эндокардите, госпитальной пневмонии, псевдомонадной инфекции при муковисцидозе, неонатальном сепсисе и интратекально при бактериальных вентикулитах и инфекциях ЦНС [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств гентамицин показан у детей с 3 лет исключительно по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях. Амикацин противопоказан в период новорожденности (до 1 месяца жизни) и у недоношенных детей.

Запрещается применять аминогликозиды, включая гентамицин, в амбулаторных условиях для лечения инфекций дыхательных путей, так как они не действуют на пневмококк и могут вызывать тяжелые нежелательные реакции.

Систематический обзор не обнаружил каких-либо дополнительных преимуществ в добав-

лении аминогликозидов к бета-лактамам, но риск развития побочных эффектов увеличился [19].

Успешное применение аминогликозидов из-за низкого терапевтического индекса возможно лишь при строгом контроле их концентраций в крови, поэтому в большинстве случаев необходим терапевтический лекарственный мониторинг.

Ванкомицин Ванкомицин из группы гликопептидов должен применяться при микробиологический подтвержденных случаях метициллин/оксациллин резистентного *Staphylococcus aureus* и для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики при наличии у пациента аллергической реакции на b-лактамы.

Согласно международным руководствам по безопасному использованию лекарственных средств лечение ванкомицином подлежит к проведению терапевтического-лекарственного мониторинга.

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) ванкомицин рекомендован при фебрильной нейтропении, а пероральная форма рекомендована при инфекции *S. difficile* [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует ванкомицин с новорожденного возраста при осложненных инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, в том числе остеомиелите, септицемии и инфекции мягких тканей, инфекционном эндокардите [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств разрешен к применению с новорожденного возраста при инфекциях, вызванных чувствительными к ванкомицину микроорганизмами.

Линкосамиды (линкомицин, клиндамицин) не должны рассматриваться как препараты выбора для лечения пневмонии, особенно в амбулаторных условиях. Они показаны как резервные препараты при аллергии на бета-лактамы у детей с предполагаемой пневмококковой, стафилококковой или анаэробной этиологией пневмонии.

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) представлен клиндамицин в качестве препарата второго ряда для лечения инфекции костей и суставов [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует применение только клиндамицина с новорожденного возраста при стафилококковых инфекциях костей и суставов – остеомиелитах, перитонитах, интраабдоминальном сепсисе, инфекции кожи и мягких тканей, стафилококковые инфекции при муковисцидозе [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств клиндамицин показан для лечения серьезных инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к клиндамицину штаммами грамположительных аэробных бактерий, таких как стрептококки, пневмококки и стафилококки, или чувствительными анаэробными бактериями. Раствор для инъекции противопоказан у детей младше 3-х лет (содержит бензиловый спирт), капсулы производства Фарева Амбуаз, Поце-сур-Циссе, Франция противопоказаны детям до 6 лет, капсулы производства Balkanpharma-Razgrad AD, Разград, Болгария имеет противопоказание детский и подростковый возраст до 18 лет. Раствор для инъекционного введения линкомицина имеет разрешение к применению у детей с 1 месяца жизни, капсулы разрешены у детей с 6 лет.

Ко-тримоксазол. В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) представлен для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей и острой инвазивной бактериальной диареи/дизентерии [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует ко-тримоксазол с 6-недельного возраста при заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами и для профилактики /лечения инфекции вызванного *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis Carinii*) [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств ко-тримоксазол не рекомендуется у детей с гипербилирубинемией, таблетированные формы разрешены к применению у детей с 6 лет.

Тетрациклины. Тетрациклины представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, обладающих активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, кислотоустойчивых (атипичных) и риккетсий бактерий. Тетрациклины в клиническую практику введены в 1948 году, а первоначальные опасения обесцвечивания зубов у детей были зарегистрированы в 1956 году [20]. Другие побочные эффекты включают легкую гиперчувствительность, желудочно-кишечные эффекты и редкую гепатотоксичность. Несмотря на эти неблагоприятные явления, тетрациклины успешно применяются при респираторных инфекциях, устойчивых к метициллину, золотистом стафилококке, малярии и угревой болезни у пациентов в возрасте от 8 лет и старше. Однако тетрациклины относительно противопоказаны детям в возрасте до 8 лет [21].



Светочувствительность, вызванная тетрациклином, еще одно неблагоприятное событие в педиатрической популяции, обычно проявляется в виде светочувствительной сыпи, похожей на солнечный ожог. Это происходит из-за обширного поглощения ультрафиолетового света тетрациклинами [22]. При некоторых трудно поддающихся лечению инфекциях с ограниченными альтернативными методами лечения тетрациклин может быть эффективным и относительно безопасным у детей в возрасте до 8 лет. Тетрациклины полезны для лечения как пятнистой лихорадки скалистых гор (RMSF), так и эрлихиоза, отдельного риккетсиозного заболевания, которое может имитировать RMSF и должно быть эмпирически включено при подозрении на RMSF [23].

Согласно модельному списку ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) из группы тетрациклинов рекомендуется доксициклин у детей <8 лет только при опасных для жизни инфекциях, когда отсутствует альтернатива, в качестве препарата второй линии рекомендуется при холере и внебольничной пневмонии [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует применение доксициклина с 12 лет при заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами (например, хламидиоз, риккетсия и микоплазма), острым синусите, рефрактерных инфекциях мочевыводящих путей, акне, сифилисе, воспалительных заболеваниях малого таза, болезни Лайма, сибирской язве, малярии [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. Тетрациклин не разрешен к применению у детей до 18 лет. Таблетки доксициклина производства «G.L. Pharma GmbH», Lannach, Австрия разрешен к применению с 8 лет, производства Роттендорф Фарма ГмбХ, Эннигерло, Германия – с 12 лет, капсулы у детей до 18 лет не применяются.

Фторхинолоны противопоказаны у детей из-за риска хондротоксичности. Их можно применять только в исключительных случаях при грамотрицательной инфекции, резистентной к другим препаратам. Наиболее изученным препаратом в педиатрической практике является цiproфлоксацин.

В модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019) представлен только цiproфлоксацин для лечения острой инвазивной бактериальной диареи/дизентерии, пиелонефри-

та и при фебрильной нейтропении, и в качестве альтернативной терапии при холере и осложненных интраабдоминальных инфекциях [8].

Британский национальный формуляр для детей рекомендует цiproфлоксацин с новорожденного возраста для лечения болезни Крона, тяжелых инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, инфекциях желудочно-кишечного тракта, псевдомонадной инфекции при муковисцидозе, гонорее, сибирской язве [9].

Согласно утвержденной инструкции по применению лекарственных средств цiproфлоксацин в таблетках и растворе противопоказан к применению у детей до 18 лет.

Доказательства фторхинолон-индуцированных артропатий у педиатрических пациентов хорошо документированы, но ни в случаях контролируемых клинических испытаний, отчетах FDA не было отмечено случаев клинически диагностированного разрушения хрящевой ткани у детей [24]. Кроме того, в одном ретроспективном исследовании с участием более 20 000 детей не было выявлено существенных различий в заболеваниях суставов или сухожилий с фторхинолонами по сравнению с азитромицином [25].

Заключение.

Было выяснено что имеются различия/разночтения информации в инструкциях генерических лекарств разных производителей по ограничению применения препаратов в разном возрасте и в показаниях к применению антибиотиков у детей. Выбор препарата и схемы его назначения в качестве монотерапии или в комбинации с другими антимикробными средствами должны рассматриваться в зависимости от формы заболевания с учетом сроков начала лечения, этиологической структуры инфекционного процесса, тяжести процесса, возможности развития осложнений. При выборе безопасных схем лекарственного воздействия на организм ребенка, лечащий врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о риске и правильному применению тех или иных антибиотиков у детей. Резюмируя изложенное можно заключить что несмотря на существование множества справочной информации по применению антибиотиков требуется разработка и внедрение руководств рационального использования антибактериальных средств в педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казахстанский фармацевтический вестник. – январь 2017. - №1 (508). http://pharmnews.kz/ru/article/antibiotikoterapiya-vazhnye-aspekty-primeneniya_10950
2. Мизерницкий Ю.Л. Антибиотики в педиатрической практике: баланс эффективности и безопасности // *Consilium medicum*. – 2012. – Педиатрия.
3. Shehab N. et. al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events // *Clin. Infect. Dis.* – 2008.
4. Fortescue E.B., Kaushal R., Landrigan C.P., McKenna K.J., Clapp M.D., Federico F., Goldmann D.A., Bates D.W. NEISS-CADES – National Electronic Surveillance System-Cooperative Adverse Event Surveillance project Pediatrics // *Pediatrics*. – 2003. – 111 (4 Pt 1): 722-9.
5. Иванова Н., Данилов И. Электронный ресурс Pharm-MedExpert.Ru/<http://www.rodgaz.ru/ih-dex.php?action=News&tek=3995>.
6. Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events // *Clin Infect Dis.* – 2008. – 15;47(6). – P. 735–43.
7. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M., Rascher W., Brune K., Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients // *Drug Saf.* – 2004. – 27(13). – P. 1059-67.
8. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 7th edition, 2019. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
9. British National Formulary for Children 2018-2019. <http://www.bnf.org>
10. Larrey D., et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases // *Gut*. – 1992. – 33. – P. 368-371.
11. Verhamme M., et al. Cholestatic hepatitis due to an amoxicillin/clavulanic acid preparation // *J Hepatol.* – 1989. – 9. – P. 260-264.
12. Garcia Rodriguez L.A., et al. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid // *Arch Intern Med.* – 1996. – 156:1327-1332.
13. Darville T., Yamauchi T. The cephalosporin antibiotics // *Pediatr Rev.* – 1994. – 15:54-62.
14. LiPuma J.J., Stull T.L. Antibacterial agents in pediatrics // *Infect Dis Clin.* – 1995. – 9:561-74.
15. Harrison C.J. Rational selection of antimicrobials for pediatric upper respiratory infections // *Pediatr Inf Dis J.* – 1995. – 14:S121-9.
16. Nicolau D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics // *Expert Opin Pharmacother.* – 2008. – 9(1): p. 23-37.
17. Ayalew K., et al., Carbapenems in pediatrics // *Ther Drug Monit.* – 2003. – 25(5). – P. 593-9.
18. Bradley J.S., et al., Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection // *Int J Antimicrob Agents.* – 1999. – 11(2). – P. 93-100.
19. Paul M., et al., Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Bmj.* – 2004. – 328(7441). – P. 668.
20. Sánchez A.R., Rogers R.S. III, Sheridan P.J. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity // *Int J Dermatol.* – 2004. – 43. – P. 709-715.
21. Smith M.W., Unkel J.H., Fenton S.J., et al. The use of tetracyclines in pediatric patients // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2001. – 6. – P. 66-71.
22. Moore D.E. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management // *Drug Safety.* – 2002. – 25. – P. 345-372.
23. Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. Rocky Mountain spotted fever // *American Academy of Pediatrics.* – 2009. – 573-575.
24. Bradley J.S., Jackson M.A. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones // *Pediatrics.* – 2011. – 128. – P. e1034-e1045.
25. Yee C.L., Duffy C., Gerbino P.G., et al. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin // *Pediatr Infect Dis J.* – 2002. – 21. – P. 525-529.
26. Сайт национального центра экспертизы лекарственных средств. www.nnda.kz

А.Н. Ихамбаева (медицина магистрі), Л.Г. Макалкина (PhD, м.ғ.к.), Н.Т. Алдиярова (м.ғ.д.), В.К. Суров

«Астана медицина университеті» КАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ПЕДИАТРИЯ САЛАСЫНДА АНТИБАКТЕРИАЛДЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ҚАУІПСІЗ ҚОЛДАНУ

Мақалада балаларда бактерияға қарсы дәрілік заттардың әртүрлі топтарын қауіпсіз қолдану туралы айтылады. Мақалада балалардағы бактерияға қарсы заттардың көрсеткіштеріне, жас шектеулеріне ерекше назар аударылады. Әр түрлі өндірушілердің дәрілік заттарды әртүрлі жастағы және балалардағы антибиотиктерді қолдану көрсеткіштерін шектеу жөніндегі жалпы дәрілік препараттардың нұсқауларындағы ақпаратта айырмашылықтар/сәйкессіздіктер бар екендігі анықталды. Препаратты монотерапия ретінде немесе басқа антимикробты препараттармен бірге тағайындау үшін емнің басталу мерзімін, инфекция үрдісінің этиологиялық құрылымын, ауырлық дәрежесін және асқыну мүмкіндігін ескере отырып, аурудың түріне байланысты қарастырылуы қажет. Баланың ағзасы үшін қауіпсіз дәрілік препараттарды таңдаған кезде дәрігер балалардағы кейбір антибиотиктердің қауіпсіздігі мен дұрыс қолданылуы туралы сенімді және уақтылы жаңартылған ақпаратқа ие болуы керек.

Негізгі сөздер: бактерияға қарсы препараттар, жағымсыз әсерлер, қауіпсіз қолдану, антибиотиктерді қолдану көрсеткіштері.

A.N. Ikhambaeva (Master of Med.Sci.), L.G. Makalkina (PhD, Cand.Med.Sci.), N.T. Aldiyarova (D.Med.Sci.), V.K. Surov

NAO "Medical University of Astana", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

SAFETY OF ANTIBACTERIAL MEDICINES IN PEDIATRICS

The article discusses the safe use of different groups of antibacterial drugs in children. Particular attention in the article is given to indications, age restrictions of antibacterial drugs in children. It was found that there are differences / discrepancies in the information in the instructions of generic drugs from different manufacturers on the restriction of the use of drugs at different ages and in the indications for the use of antibiotics in children. The choice of the drug and its administration as monotherapy or in combination with other antimicrobial agents should be considered depending on the form of the disease, taking into account the timing of treatment initiation, the etiological structure of the infection process, the severity of the process, and the possibility of complications. When choosing safe dosage regimens for the child's body, the doctor must have reliable and timely updated information about the risk and proper use of certain antibiotics in children.

Keywords: antibacterial drugs, undesirable reaction, safe use, indication for the use of antibiotics.