

ЦЕФАЛОСПОРИНИ ЧИ ФТОРХІНОЛОНИ? ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ЗАЛИШАЮТЬСЯ

О.П. Вікторів

ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України

ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України

Резюме. В роботі розглянути проблеми безпеки медичного застосування антибактеріальних препаратів із груп цефалоспоринов і фторхінолонів. Наведені дані щодо поширеності побічних реакцій, їх медичні та соціальні наслідки.

Ключові слова: антибактеріальний препарат, цефалоспорин, фторхінолон, побічна реакція.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ИЛИ ФТОРХИНОЛОНЫ? ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОСТАЮТСЯ

А.П. Викторів

Резюме. В работе рассмотрены проблемы безопасности медицинского использования антибактериальных препаратов из групп цефалоспоринов и фторхинолонов. Приведены данные о распространенности побочных реакций, их медицинских и социальных последствиях.

Ключевые слова: антибактериальный препарат, цефалоспорин, фторхинолон, побочная реакция.

CEPHALOSPORINS OR FLUOROQUINOLONES? SAFETY CONCERNS MEDICAL USE REMAIN

A.P. Viktorov

Summary. In the security problem medical use of antibacterial drugs from groups cephalosporins and ftorhinolonov. Lists information about the prevalence of roboinvh reakcmj, their health and social consequences.

Key words: antibacterial drug, cephalosporin, fluoroquinolon, side effect.

Адреса для листування:

Вікторів Олексій Павлович

ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5

Основні вимоги ВООЗ до сучасних лікарських засобів (ЛЗ) полягають в необхідності відповідати наступним параметрам:

- бути ефективними та безпечними при медичному застосуванні,
- характеризуватись доступністю та сприйнятливістю для пацієнта.

Головним критерієм їх оцінки є співвідношення користь/ризик як підґрунтя проведення раціональної фармакотерапії — суттєвої складової доказової медицини. В зв'язку з цим контроль за безпекою ЛЗ при їх медичному застосуванні є одним з найважливіших напрямків державної політики в галузі ліків і знаходиться в центрі як медичних, так і публічних інтересів. В Україні на протязі останніх десяти років вдалося впровадити в практику охорони здоров'я I-й рівень фармакологічного нагляду — систему спонтанних повідомлень. Завдяки цьому, в теперішній час банк даних про побічні реакції (ПР) ЛЗ в реальних умовах в нашій країні нараховує більше 35 тис. повідомлень і з кожним роком зростає (рис. 1).

Серед фармакологічних груп ліків, інформація про ПР яких домінує в базі даних ДФЦ МОЗ України, антимікробні ЛЗ з сис-

темною дією займають першу позицію, що співпадає з даними ВООЗ (табл. 1).

Таблиця 1

Групи антимікробних та антипротозойних ЛЗ
(за класифікацією АТС, WHO, 1999),
при медичному застосуванні яких виникали
ПР в Україні у 2007 та 2008 рр.

Група ЛЗ	2007 р.		2008 р.	
	абс. число	%	абс. число	%
Ж	1744	32,45	2175	31,12
Антибактеріальні засоби для системного застосування	1402	80,39	1780	81,84
Засоби, що діють на мікобактерії	168	9,63	185	8,51
Противірусні препарати для системного застосування	166	9,52	192	8,83
Противірикові засоби для системного застосування	7	0,4	17	0,78

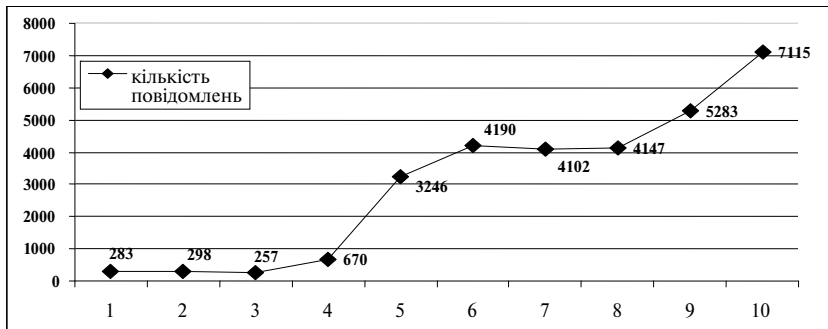


Рис. 1 Динаміка повідомлень про ПР в Україні (1996–2008 рр.)

Практично в усіх країнах світу, в тому числі і в Україні (табл. 2), різні представники зазначеної

Звертає на себе увагу, що в усіх останніх випадках проби на визначення індивідуальної чутли-

Таблиця 2
Частка ЛЗ деяких груп (згідно з АТС, WHO, 1999) у загальній кількості повідомлень про ПР, які надійшли до ДФЦ МОЗ України, та у обсязі продажу в натуральному вираженні (2007 та 2008 рр.)

Фармакотерапевтична група ЛЗ	У загальній кількості повідомлень про ПР		У обсязі продажу в натуральному вираженні	
	2007 р., %	2008 р., %	2007 р., %	2008 р., %
Антимікробні засоби для системного застосування	32,4	31,2	8	7
Засоби, що впливають на ССС	15,8	17,2	10	10
Засоби, що впливають на нервову систему	11,5	12,9	24	23
Засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз	11,4	10	3	4
Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм	10,1	10,1	22	22
Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	7,7	7,6	6	5
Засоби, що діють на респіраторну систему	4,6	4,6	14	14
Антинеопластичні та імуномодуючі засоби	1,3	1,7	0,5	0,6
Дерматологічні засоби	1,3	1,1	9	9
Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони	1	1	2	2
Засоби, що діють на органи чуття	0,7	0,7	2	2
Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти	0,7	0,5	0,7	1
Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів)	0,5	0,5	0,7	0,4

групи ЛЗ домінують за частотою виникнення очікуваних серйозних та несерйозних ПР, негативно впливаючи як на якість життя пацієнтів, так і збільшуючи витрати, пов'язані з виникненням ускладнень фармакотерапії та з відповідними заходами на їх діагностику, лікування та профілактику. Наприклад, в когортному дослідженні в країнах Євросоюзу, проведеному декілька років тому, було показано, що витрати тільки на терапію ПР, які призводять до госпіталізації, в перерахуванні на 1 ліжко складають 11357 євро на рік. Нажаль в Україні поки цей аналіз системно ще не проводиться. Вітчизняні дані свідчать про суттєву поширеність призначень антимікробних препаратів з системною дією як в госпітальній так і в амбулаторній медичній практиці, а також, на жаль, в межах безконтрольного, безвідповідального самолікування, темпи зростання якого все збільшуються.

За підсумками 2008 р. до ДП «Державний фармакологічний центр» (ДФЦ) МОЗ України надійшло 31 повідомлення про ПР, які виникли тільки при проведенні проб на індивідуальну чутливість до ЛЗ, що не вимагало фармакотерапевтичних заходів для їх усунення. Більшість (54,8%) проб була позитивною при парентеральному застосуванні антибіотиків, 6,5% — застосуванні місцевих анестетиків. 111 (1,55%) повідомлень про випадки анафілактичного шоку, які виникли на тлі застосування:

- 21,62% — антибіотиків,
- 18% — місцевих анестетиків,
- 11,0% — перфузійних розчинів,
- 9,9% — спазмолітиків,
- 4,5% — протизапальних та протиревматичних ЛЗ.

вості до ЛЗ не проводили.

Серед протимікробних ЛЗ, застосування яких найчастіше становиться причиною виникнення та розвитку ПР, одну з провідних позицій займають препарати цефалоспоринів та групи хінолонів та фторхінолонів (табл. 3). Як ми вже зазначали, їх представники на протязі багатьох років за цим показником входять в перелік ТОП-15 усіх ЛЗ, які застосовуються в Україні (табл. 4).

Поріднені з пеніцилінами цефалоспоринони є антибіотиками широкого спектру дії. Існує декілька поколінь цих ЛЗ (табл. 3) відповідно до часу їх появи, а також специфічної активності щодо грамнегативних мікроорганізмів. В останній час застосування цих антибіотиків так різко збільшилось, що його порівнюють з первинною реакцією в світі на застосування пеніциліну (О.П. Вікторов та співавт., 2006).

За своїм протимікробним спектром цефалоспоринони різних поколінь істотно відрізняються (табл. 5).

Препаратам цефалоспоринів II генерації, порівняно з цефалоспорином I покоління, притаманний більший вплив на грамнегативні бактерії (насамперед *H. influenzae*) та анаероби і дещо менша дія на стафілококи і стрептококи. Вони недостатньо впливають на ряд грамнегативних мікроорганізмів — збудників госпітальних інфекцій: *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. Разом з тим, природну резистентність до цефалоспоринів II покоління мають *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.*

Цефалоспоринони III генерації мають високу активність відносно більшості грамнегативних

Таблиця 3

Класифікація антибактеріальних ЛЗ групи цефалоспоринів та похідних хінолонів та фторхінолонів

Цефалоспори́ни							
I покоління		II покоління		III покоління		IV покоління	
Ін'єкційні	Пероральні	Ін'єкційні	Пероральні	Ін'єкційні	Пероральні	Ін'єкційні	Пероральні
Цефалотин	Цефалексин*	Цефамандол	Цефаклор	Цефтазидим*	Цефіксим*	Цефіпім*	
Цефазолін*	Цефадроксил*	Цефоніцид	Цефуруксим*	Цефотаксим*		Цефпірен	
Цефаларин	Цефрадин	Цефокситин	Аксетил	Цефтриаксон*			
		Цефотетан		Цефтизоксим			
		Цефуруксим*		Цефоперазон*			
		Цефметазон		Цефметазон			
Хіноло́ни та фторхіноло́ни							
I покоління		II покоління		III покоління		IV покоління	
Налідиксова кислота* Оксолінієва кислота* Піпемідієва кислота* Ксиноксацин		Ломефлоксацин* Норфлоксацин* Еноксацин Офлоксацин* Ципрофлоксацин*		Левовфлоксацин* Гатифлоксацин* Спарфлоксацин* Грепафлоксацин Пефлоксацин*		Тровафлоксацин Моксифлоксацин* Клінафлоксацин Ситафлоксацин	

Примітка: * препарати зареєстровані в Україні.

мікроорганізмів, у тому числі штамів мікроорганізмів, які резистентні до інших антибіотиків, внутрішньолікарняних штамів (*Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*); деякі цефалоспори́ни III покоління проявляють антисиньогнійну активність. Цефалоспори́ни III покоління недостатньо впливають на стафілококи і непіогенні стрептококи, ентерококи (при захворюваннях, викликаних цими мікроорганізмами, цефалоспори́ни III покоління призначати не слід).

Цефалоспори́ни IV генерації поєднують активність представників III покоління відносно грамнегативних мікроорганізмів (родина *Enterobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) та специфічну дію препаратів цефалоспори́нів I та II генерацій щодо грампозитивних мікроорганізмів (метициліночутливих стафілококів, стрептококів) та деяких грампозитивних анаеробів, не впливають на *Bacteroides spp.* Їх активність щодо грамнегативних бактерій не поступається найбільш ефективним цефалоспори́нам III генерації, фторхінолонам та карбапенемам. Не дивлячись на активність цефалоспори́нів IV покоління відносно деяких анаеробів, вони не діють

Таблиця 4
Кількість повідомлень про ПР ЛЗ (ТОП-15) за міжнародними непатентованими назвами у 2008 р. та їх частка у загальній кількості повідомлень

Міжнародна назва	Кількість	% (n=6949)
Цефтриаксон	272	3,91
Амоксицилін та інгібітор ферменту	198	2,85
Амоксицилін	184	2,65
Диклофенак	159	2,29
Електроліти у комбінації з іншими засобами	156	2,24
Пентоксифілін	124	1,78
Еналаприл	110	1,58
Ципрофлоксацин	108	1,55
Декстран	108	1,55
Амлодипін	103	1,48
Німесулід	84	1,21
Метронідазол	83	1,19
Піразинамід	82	1,18
Галоперидол	80	1,15
Пітофенон та анальгетики	73	1,05

Таблиця 5

Антимікробний спектр цефалоспори́нів
(С.В. Яковлев, 1999, 2001)

Покоління цефалоспори́нів	Активність відносно		Стійкість до β-лактамаз	
	грампозитивних бактерій	грамнегативних бактерій	стафілококів	грамнегативних бактерій
I	+++	+/-	++	-
II	++	+	++	+/-
III	+	+++	+	+
IV	++	+++	++	++

на найчастіших збудників анаеробних інфекцій черевної порожнини та ран, тому в таких випадках їх необхідно поєднувати із антианаеробними засобами (лінкозамідами, метронідазолом, орнідазолом).

Всмоктуваність цефалоспоринів, які застосовуються всередину, має значні індивідуальні коливання — від 40 до 95% і, як правило, не залежить від вживання їжі. Зв'язування з білками плазми значно коливається: від 15 до 90%. Відрізняються цефалоспорини і за часом збереження терапевтичної концентрації у плазмі крові, тому кратність їх введення в організм є різною. Так, час збереження терапевтичної концентрації у цефалоспоринів I покоління становить 3–4 год, їх вводять 6 разів на добу, у препаратів II покоління 6–8 год (їх вводять 3 рази на добу), у III покоління — 12–24 год (їх вводять 1–2 рази на добу), у IV покоління — 8–12 год (їх вводять 2–3 рази на добу).

Для цефалоспоринів притаманний ряд загальних системних проявів ПР (табл. 6):

1. Загальні та токсичні реакції концентруються переважно навколо нефротоксичності цих ЛЗ.
2. Реакції підвищеної чутливості у вигляді анафілаксії та інших проявів медикаментозної алергії (особливе значення має перехресна алергія (табл. 7), тому хворим, які мали раніше алергічні реакції на пеніциліни, призначення цефалоспоринів неприпустимо. Не можна відкидати можливість виникнення перехресної АР між цефалоспоринами та іншими β-лактамними препаратами: карбапенемами (тіенам, меропенем), монобактамами (азтреонам), карбацефемами (лоракарбеф), клавулановою кислотою та її похідними — амоксицилін/клавулонатом (амоксиклав, аугментин) та ін.
3. Канцерогенна дія не описана.
4. ПР з боку серцево-судинної системи, які пов'язані з розвитком тромбофлебіту та його фатальних ускладнень. Також цефалоспорини, особливо I–II поколінь, можуть викликати геморагії, які є наслідком пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Цефалоспорини III покоління можуть діяти подібно до антикоагулянтів непрямої дії, гальмуючи печінкову епоксидредуктазу у циклі вітаміну К, що супроводжується розвитком геморагічних діатезів.
5. Порушення з боку нервової системи при внутрішньовенному введенні у вигляді психомоторного збудження, галюцинацій, екстрапірамідних розладів, судом, коми, енцефалопатії. Хворі з нирковою недостатністю є групою ризику щодо розвитку зазначених вище ускладнень.
6. З боку системи кровотворення найбільш суттєвими та найчастіше зустрічаємими ПР є агранулоцитоз, нейтропенія, рідше — тромбоцитопенія, а також порушення гемостазу.

Таблиця 6
Клінічні прояви алергічних реакцій при медичному застосуванні цефалоспоринів та фторхінолонів

Цефалоспорини	Фторхінолони
Кропив'янка Ангіоневротичний набряк Анафілаксія Макулопапульозний висип Багатоформна еритема Синдром Стивенса-Джонсона Токсичний епідермальний некроліз Порушення функції нирок Токсична нефропатія Порушення функції печінки Апластична анемія Гемолітична анемія	Кропив'янка Ангіоневротичний набряк Шкірний зуд Фотосенсибілізація Почервоніння шкіри Лихоманка Озноб Вузлова еритема Анафілаксія Гіперпігментація

Таблиця 7
Антибіотики та інші антимікробні ЛЗ, які викликають перехресні алергічні реакції

ЛЗ	Препарати, які викликають перехресні реакції
Цефалоспорини	Всі природні, синтетичні, напівсинтетичні пеніциліни та ЛЗ, які їх містять, монобактамами.
Левоміцетин	Синтоміцин
Стрептоміцин	Всі аміноглікозидні антибіотики
Тетрацикліни	Всі антибіотики тетрацикліни та комбіновані ЛЗ, які їх містять
Еритроміцин	Всі макролідні антибіотики

7. Типовими ускладненнями з боку печінки є зміна рівня АсАТ та АлАТ при застосуванні цефалоспоринів.
8. Пероральне призначення може призводити до розвитку диспепсичних явищ, нудоти, блювоти, діареї. Відзначені випадки розвитку псевдомембранозного коліту та кандидозу (дисбактеріоз та суперінфекція вважаються найбільш загрозливими ПР).
9. Нефротоксичність (особливо при застосуванні препаратів I генерації).
10. Не впливають на розвиток плоду, але при годуванні груддю їх призначення має бути обмежене.

Найбільше практичне значення мають алергічні реакції (2–18%), зміни кровотворення, порушення з боку печінки та нирок, дисбіоценоз, суперінфекція, місцеві реакції та вплив на ЦНС (К.А. Посохова, О.П. Вікторов, 2005). Відповідно до ступеня ризику побічної дії препарати можна розмістити у такий ряд: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуросим.

Порівняльна структура ПР, які викликали деякі препарати цефалоспоринів в 1996–2008 рр. та 2008 р. наведена на рис. 2.

Слід підкреслити, що за нашими даними кількість ПР, які реєструються при застосуванні препаратів цефалоспоринів іноземного виробництва переважає аналогічні вітчизняного, 64,7 та 35,3 %, відповідно.

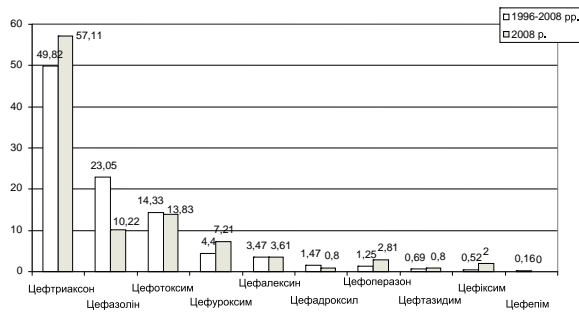


Рис. 2 Порівняльна структура ПР, які викликали деякі препарати цефалоспоринів в 1996–2008 рр. та 2008 р.

Фторхінолони останнім часом все більш широко застосовуються в медичній практиці (табл. 8).

поділення препаратів та їх активне проникнення в тканини (останнє дозволяє їх активне використання при інфекціях будь-якої локалізації) та низьке зв'язування з білками плазми, біодоступність для більшості фторхінолонів при внутрішньому прийомі складає переважно 80–100%. Вони швидко всмоктуються в травному тракті (ТТ), прийом їжі уповільнює їх всмоктування але не впливає на біодоступність.

Разом із тим їм притаманні, як переважній більшості ЛЗ, різні за маніфестаціями ПР. В цілому ці препарати відносяться до малотоксичних ліків. Розвиток небажаних ПР, які вимагають відміни їх призначення, відмічається у 1–3% пацієнтів. Серед ПР найчастіше реєструють ускладнення з боку ТТ (3–6%) — нудота, зміни сма-

Таблиця 8

Показання до застосування, раціональний вибір та взаємозамінність фторхінолонів

Інфекційна патологія	Фторхінолон											
	Норфлоксацин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Пефлоксацин	Ломефлоксацин	Левефлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин	Геміфлоксацин	Гатифлоксацин	Ситафлоксацин	Тровафлоксацин
Інфекції сечовивідних шляхів	+	+	+		+	+						
Інфекції дихальних шляхів		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Інфекції кісток і суглобів		+	+	+	+	+		+				
Інфекції шкіри та м'яких тканин		+	+	+	+	+	+	+				
Кишкові інфекції			+	+	+							
Інтраабдомінальні інфекції та сепсис		+	+	+								+
Гонорея	+	+	+	+								
Менінгіт		+	+	+		+						
Простатит	+	+		+								
Туберкульоз		+	+		+					+		
Ендоцервікальні та уретральні хламідійні інфекції		+										
Раневі та опікові інфекції		+	+									+

Недоліком препаратів I генерації є їх низька активність по відношенню до пневмококів, хламідій, мікоплазм та анаеробів. Представники II та III генерацій за дією на грамнегативні мікроорганізми (крім синьогнійної палички) не поступаються представникам I покоління. Щодо грампозитивних збудників, то препарати II та III поколінь суттєво переважають своїх попередників. Крім того вони ефективні по відношенню до неспорутворюючих анаеробів, в тому числі резистентних до хінолонів I генерації. Всі представники останніх генерацій не піддаються дії β-лактамаз як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. Стійкі до їх впливу гриби, віруси, трепонеми та більшість протозойних збудників. Є дані про імуномодулюючий ефект фторхінолонів, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів.

Фармакокінетичні особливості, характерні для всієї групи, свідчать про великий обсяг роз-

кових відчуттів, діарею (можуть підвищувати в 12 разів її розвиток, який пов'язаний з колонізацією кишечника *C. difficile* внаслідок дії її токсину), біль у животі та ін.; з боку ЦНС (1–4%) — головний біль, головокружіння, роздратованість, порушення концентрації уваги, сну, ототоксичність, можливий розвиток судом. З боку печінки ПР зустрічаються у 2–3% хворих та проявляються підвищенням рівня трансаміназ сироватки та лужної фосфатази, гепатитом, печінковою недостатністю, холестатичною жовтяницею. Гепатотоксичність частіше виникає при застосуванні представників останньої генерації фторхінолонів, тому такий препарат як тровафлоксацин було відізнано з ринку у країнах Євро-союзу. Алергічні реакції виникають у 0,5% хворих.

Серед системних проявів ПР, які викликають хінолони та фторхінолони (табл. 9), як в світі (Л. В. Богун, І. Г. Березняков, 2007), так і в Ук-

Системні ураження, які виникали в 2008 р. при медичному застосуванні препаратів групи хінолонів та фторхінолонів при розвитку ПР

ЛЗ	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин	Офлоксацин	Левовфлоксацин	Норфлоксацин	Спарфлоксацин	Ломефлоксацин	Пефлоксацин	Піпемідінова кислота	Моксифлоксацин	Геміфлоксацин
Алергічні Реакції	69	31									
Зміни шкіри та її похідних	36	13	-	13	-	11	5	4	-	-	1
Алергія	28	14	15	12	6	4	-	-	1	-	
Набряк Квінке	3	2	3	1	3	-	1	-	-	-	-
Анафілактичний шок	1	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Ангіоневротичний набряк	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Порушення ТТ	14	17	-	8	6	-	4	-	-	-	-
Порушення центральної та периферичної НС	9	-	6	11	-	-	3	-	-	-	-
ССС розлади (загальні)	3	2	-	1	1	1	1	-	-	1	-
Зміни в місці введення	4	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Зміни червоної крові	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Порушення організму (загальні)	1	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Лихоманка, гіпертермічний синдром	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Порушення м'язово-скелетного апарату	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Порушення у новонароджених та дітей	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

раїні, домінують алергічні реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, зудіння шкіри, фотосенсибілізація (фототоксичність фторхінолонів вимагає під час лікування на протязі 3-х діб відмовитись від дії УФ-опромінення), почервоніння шкіри, лихоманка, озноб, вузлова еритема, анафілаксія, гіперпігментація).

Дані, представлені в таблиці 10, свідчать, що алергічні реакції призводять до відміни необхідних призначень препаратів у 51–86,5%

і псевдоалергії, — до 21%. Для діагностики алергічної реакції існують чіткі критерії ВОЗ: алергічна реакція має місце лише в той самий день, коли застосовувався ЛЗ, у пацієнта підтверджений алергологічний анамнез, а також визначений збільшений рівень IgE. Без наявності перерахованих вище ознак алергічну реакцію діагностувати неможливо (О.П. Вікторов, К.А. Посохова, 2005, Б.М. Пухлик, О.П. Вікторов, С.В. Зайков, 2008).

Таблиця 10

Алергічні реакції при медичному застосуванні препаратів фторхінолонів в Україні (2006 р.) та деякі лікувальні заходи при їх розвитку

ЛЗ	Алергічні реакції	Відміна ЛС	Додаткова фармакотерапія
	%	%	%
Норфлоксацин (13,6%)*	45,0	86,5	45,0
Офлоксацин (24,8%)*	34,6	60,4	67,3
Пефлоксацин (20,3%)*	-	51,8**	19,5**
Ципрофлоксацин (9,1%)*	43,3	84,2	71,6

*Кількість ПР в структурі ускладнень фармакотерапії, які викликають фторхінолони.

** Інші лікувально-профілактичні заходи, які пов'язані з виникненням інших проявів ПР

випадках прояву ПР, а додаткові витрати тільки на фармакотерапію склали від 19,5 до 71,6% випадків ПР. Така кількість алергічних реакцій пов'язана з неадекватною діагностикою, а саме їх гіпердіагностикою при застосуванні ЛЗ. Відомо, що в світі справжні алергічні реакції на застосування ЛЗ складають лише 15–16%, а, враховуючи

При застосуванні фторхінолонів можливі тенденції та тендовагінити, які пов'язані з порушенням синтезу пептидоглікана та структури сухожилок. В зв'язку з загрозою їх розвитку (часто у осіб старечого та похилого віку) необхідна відміна препарату, особливо пефлоксацину. Ризик останнього ускладнення збільшується при одночасному за-

стосуванні з глюкокортикоїдами. Дітям до 18-річного віку в зв'язку з ризиком розвитку патологічних явищ в хрящевій тканині фторхінолони не призначають. Під час вагітності та годування груддю ці ЛЗ також не рекомендуються. Під час лікування фторхінолонами рекомендується вживання великої кількості рідини для запобігання кристалурії (1,2–1,5 л/добу). У хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази може розвинути гемолітична анемія, особливо при застосуванні ципрофлоксацину.

Препарати групи хінолонів та фторхінолонів за частотою реєстрації ПР при реальному медичному застосуванні в Україні за даними ДФЦ МОЗ України (підсумки 2008 р.) можливо розподілити їх за іноземними та вітчизняними виробниками (рис. 3).

що препаратів ломефлоксацину, піпемідинової кислоти та моксифлоксацину в Україні вітчизняного виробництва немає. Найчастіше ПР реєструвалися при застосуванні вітчизняних спарфлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину та геміфлоксацину (останній іноземного виробництва в Україні відсутній). Необхідно відзначити, що відмінності в кількості випадків ПР пов'язані як з технологіями, за якими відбувається виробництво цих ЛЗ, так і з частотою застосування як в госпітальних, так і в амбулаторних умовах. Певне значення має фактор самолікування з його недоліками в умовах недотримання в аптечній мережі незалежно від форми власності порядку рецептурного та безрецептурного продажу ЛЗ населенню. Лідерами за ПР серед цих препаратів за підсумками 2008 р. є ципрофлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин та

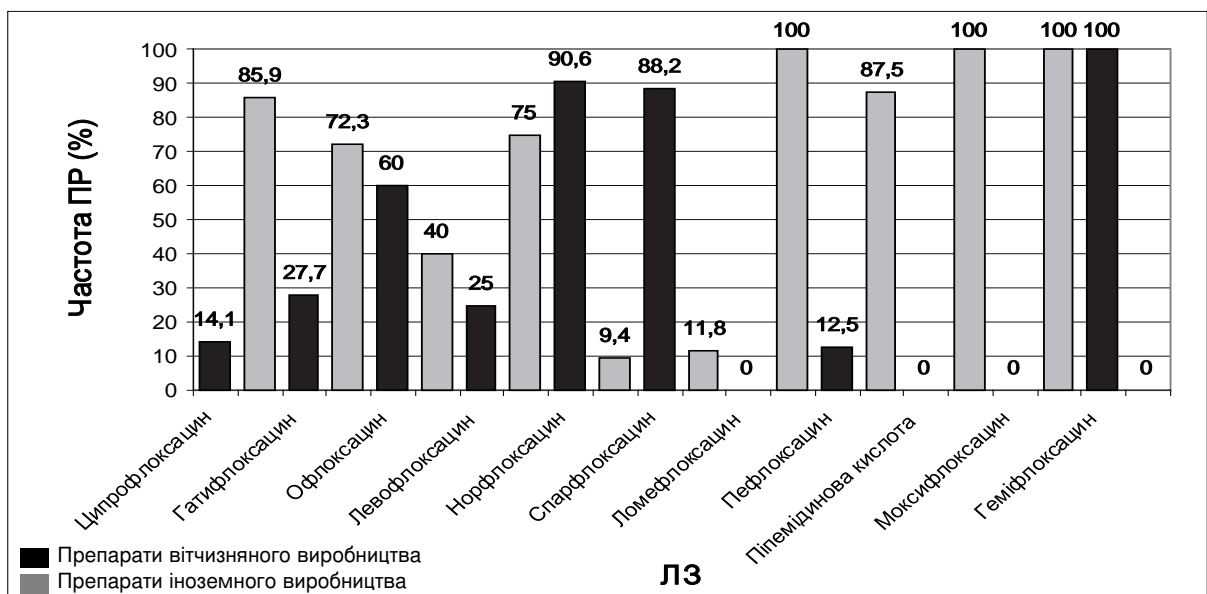


Рис. 3 Кількість випадків ПР (%) ЛЗ хінолінового фторхінолонового ряду в залежності від виробника

Так призначення ципрофлоксацину, ломефлоксацину, пefлоксацину, піпемідинової кислоти та моксифлоксацину закордонного виробництва частіше викликають ускладнення фармакотерапії, ніж вітчизняні ЛЗ. Хоча слід підкреслити,

норфлоксацин (рис. 4). За вказаний період було зареєстровано понад 30 випадків ПР кожного з цих ЛЗ.

Як вже згадувалося, антибіотики з системною дією займають першу позицію за частотою ПР, які

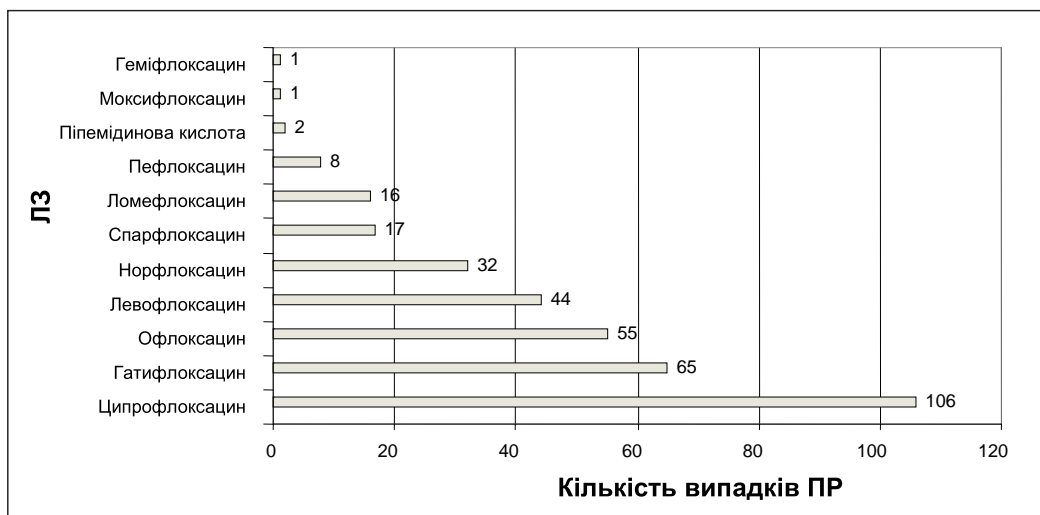
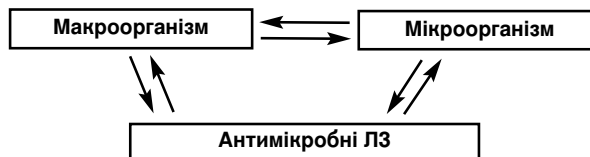


Рис. 4 Кількість випадків ПР при медичному застосуванні в Україні (2008 р.) препаратів фторхінолонового ряду

реєструються в Україні при їх медичному застосуванні. Але серед цієї групи в різних регіонах нашої країни фторхінолонам належить роль різного ступеня. Так в АР Крим вони займають другу позицію серед інших антимікробних ЛЗ (в період з 2002 по 2008 рр. від 10 до 20,7%), а серед окремих представників найчастіше ПР реєструвались при призначенні ципрофлоксацину (47% в 2008 р.) та норфлоксацину (11%, відповідно). Для інших препаратів кількість випадків ПР була в межах 8%. В Тернопільській області фторхінолони займали першу позицію. За частотою реєстрації ПР лідерами стали препарати офлоксацину в різних фармацевтичних формах, за ними — ципрофлоксацин. У Вінницькій області фторхінолони займали 3-тю позицію — переважно ломефлоксацин та ципрофлоксацин.

Наведені дані не можуть не привертати увагу, насамперед, це пов'язано зі зростанням медичного застосування фторхінолонів, а з іншого — збільшенням, як вважають експерти ВООЗ, ризиків, що призводять до зростання ускладнень фармакотерапії (О.П. Вікторов, 2008): вагітність; особи похилого та старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному); хворі з ураженням органів біотрансформації та екскреції ЛЗ або їх активних метаболітів; хворі, які отримують

тривалий курс фармакотерапії; пацієнти, які отримують одночасно понад чотири ЛЗ; особи, які отримують ЛЗ, що викликають подібні ПР. Але головне, мабуть, все ж таки знаходиться в площині складних і ще недостатньо нам відомих відносин:



При цьому існує постійна необхідність враховувати різні ризики з боку всіх учасників вище зазначеного процесу взаємодії, які мають вплив на результативність фармакотерапії (рис. 5).

Підсумовуючи наведені дані, слід звернути увагу, що головною складовою раціонального медичного використання як цефалоспоринов, так і хінолонів та фторхінолонів є необхідність проведення постійного моніторингу їх ефективності та безпеки, як і інших ЛЗ, процесу застосування в реальних умовах діяльності лікувально-профілактичних установ, кожного лікаря. За сукупністю все це дасть можливість не тільки безпосередньо впливати на якість життя хворих, але й попереджати як медико-біологічні, так і соціальні наслідки виникнення та розвитку ПР.

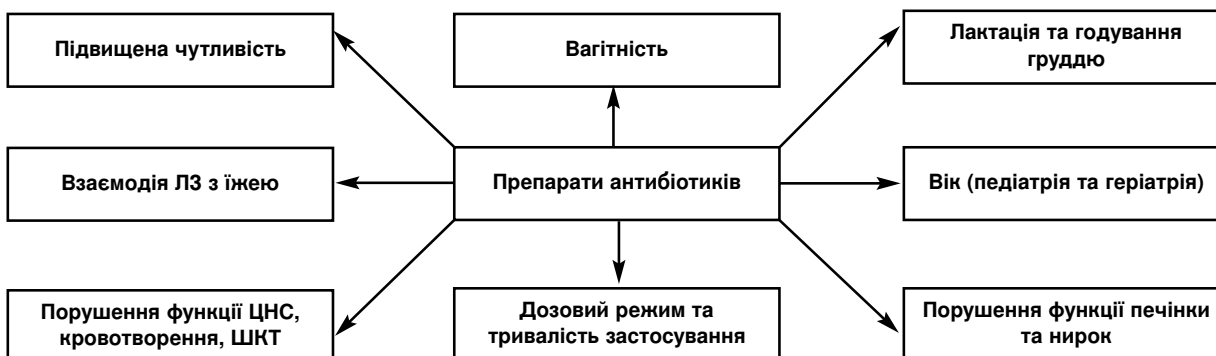


Рис. 5 Основні ризики з боку макроорганізму та антимікробних ЛЗ при антибіотикотерапії