

содержания фактора Виллебранда. Эти отличия затрудняют подбор оптимальных доз антиагрегантов. У более старших детей для профилактики цереброваскулярных тромбозов использовались эмпирически низкие дозы аспирина от 1 до 5 мг/кг/сут, дипиридамол 2—5 мг/кг/сут, однако данных, подтверждающих их эффективность, недостаточно [3, 69]. Также нет исследований о применении тиклопидина, клопидогреля и новых препаратов — антагонистов гликопротеина IIa/IIb в педиатрической практике [69].

Исходы

При тромбозе венозных синусов худший исход отмечается у новорожденных и детей первого года жизни [9, 10, 18, 57]. У более старших детей зарегистрирован более оптимистичный исход — 50% выходили без дефекта [10, 18]; некоторые исследователи приводят и более высокий процент благополучного исхода [57, 76]. Данные результаты не имеют удовлетворительного объяснения и, видимо, связаны с различными методологическими подходами. Тромбоз глубоких вен мозга (или переход тромбоза на глубокие вены) регулярно при-

водит к тяжелой инвалидности [57]. Повторные тромбозы синусов в педиатрических исследованиях не отмечались [18, 57]; хотя в наблюдениях у взрослых в течение первого года после эпизода тромбоза у 11% лиц возникали повторы [10]. Смертность от цереброваскулярных заболеваний является одной из 10 наиболее частых причин в детском возрасте [3]. Смертность при ишемическом инсульте ниже, чем при геморрагическом [6]. Однако, признавая драматическое уменьшение смертности детей от инсульта за последние 20 лет в целом, подчеркивается наименьшее ее снижение при церебральных ишемиях — с 0,1 до 0,08 на 100 000 в год [77]. Наиболее высок риск смертности на первом году жизни, причем преимущественно при нео/перинатальном инсульте [78]. По данным National Center of Health Statistics (США), на 1994 г. в возрасте меньше года смертность остается неизменной за истекшие 40 лет [3]; в США за 1998 г. смертность составляла 7,8 на 100 000 в год [78]. Частота летальных исходов при синус-тромбозе (исследуемая группа — 143 ребенка) составляла в 8%; множественный тромбоз синусов увеличивал смертность [79].

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2004

А.С. Колбин ¹⁾, Н.П. Шабалов ¹⁾, О.И. Карпов ²⁾

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПЕДИАТРИИ

¹⁾ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,

²⁾ Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Практика использования фторхинолонов (ФХ) в педиатрии распространена во всем мире. В то же время во многих странах, в том числе и в России, эти лекарственные средства (ЛС) имеют возрастные ограничения к использованию [1]. Подобное явление описано в литературе, посвященной фармакоэпидемиологическим аспектам, как использование ЛС с категорией «unlicensed» (нелицензированные) [2]. Назначая нелицензированные ЛС, педиатры рискуют понести ответственность. К сожалению, если они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения, у педиатров нет выбора. В то же время имеющаяся в распоряжении практикующего врача информация об эффективности и безопасности использования ФХ

у детей ограничена, а единичные публикации по результатам их применения не всегда соответствуют принципам доказательной медицины. Целью настоящего обзора явился анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности использования ФХ у детей на основе принципов доказательной медицины.

Анализируя использование ФХ у детей, мы опирались на исследовательскую стратегию «Medline» (с 1980 г. по декабрь 2003 г.), а также данные Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на декабрь 2003 г.), Red Book (2003), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003), Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001,

2003) и обзоров литературы. Для оценки надежности доказательств полученной информации нами использовались категории, предложенные М. Eccles et al. (1998): Ia — результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого исследования; II — результаты одного нерандомизированного контролируемого исследования; III — результаты описательного исследования типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев; IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [3].

К декабрю 2003 г. опубликовано 16 статей, представленных в виде клинических исследований по эффективности и безопасности использования ФХ у детей: 11 — в виде рандомизированных клинических исследований (РКИ); 5 — проспективных либо ретроспективных описательных или аналитических исследований [4—19]. 10 сообщений представлено в виде крупных обзорных статей об использовании ФХ у детей [20—29]. Не было обнаружено ни одного систематического обзора литературы или мета-анализа.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, РКИ ФХ у детей начали проводиться с 1992 г., а к декабрю 2003 г. в мире было всего проведено 11 РКИ, в которых приняло участие более 1,5 тыс.

Таблица 1

**Демографические параметры
рандомизированных клинических
исследований ФХ у детей**

Страна	Годы	Возраст пациентов	Количество пациентов	Литература
Швеция	1992	старше 12 лет	511	[4]
Израиль	1997	6 месяцев — 10 лет	95	[5]
США	1997	0—12 лет	257	[6]
Индия	1997	^н / _д	59	[7]
США	1997	5—16 лет	130	[8]
Бангладеш	1998	2 года — 15 лет	60	[9]
США	1999	старше 5 лет	^н / _д	[10]
США	2000	^н / _д	126	[11]
Зимбабве, Бангладеш, ЮАР	2002	1—12 лет	253	[12]
Международная группа	2002	3 месяцев — 12 лет	108	[13]
Австралия	2003	1—14 лет	55	[14]
Итого			1654	

Здесь и в табл. 3: ^н/_д — нет данных.

детей в возрасте от первых дней жизни до 17 лет. Чаще всего эти исследования были проведены в США.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, по дизайну все РКИ — проспективные, контролируемые, двойные слепые и, как правило, многоцентровые. В 36% РКИ были проведены с группой плацебо. Чаще всего показанием к назначению ФХ были кишечные инфекции. В 73% РКИ были проведены исследования по оценке безопасности препаратов. Частота артралгии при использовании цiproфлораксина была от 1,0 до 3,2%. Морфологических проявлений повреждения хряща отмечено не было. Во всех исследованиях ФХ показали либо более высокую эффективность, либо сравнимую со стандартными методами лечения.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, чаще всего анализируемым ФХ был цiproфлораксин (в 73% РКИ). При этом препарат использовали энтерально, парентерально и местно в дозе от 10 до 20 мг/кг 2 раза в сутки. Средняя длительность использования препаратов была 7 дней (от 3 до 10 дней).

Анализ нерандомизированных клинических исследований фторхинолонов у детей

В период с 1994 г. по декабрь 2003 г. было проведено 5 крупных нерандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности ФХ у детей. Первое такое многоцентровое исследование было проведено в 1994 г. в Словакии [15]. Авторы ретроспективно изучали артропатию у детей методом магнитно-ядерного резонанса (МЯР). В исследовании участвовали 29 детей, получавших ФХ (офлоксацин или цiproфлораксин) по поводу кистозного фиброза легких. По данным МЯР определяли толщину, структуру хряща, отечность, уровень внутрисуставной жидкости. Авторами было сделано заключение, что каких-либо морфологических изменений как в группе пациентов, получавших офлоксацин, так и цiproфлораксин, не обнаружено. В 1998 г. в Германии было проведено крупное ретроспективное исследование по оценке безопасности использования ФХ. В исследование было включено 1795 детей, которые получали цiproфлораксин энтерально либо парентерально [16]. Частота артралгии была 1,5%. Затем в 2002 г. были опубликованы данные проспективного сравнительного исследования артротоксичности ФХ у детей с муковисцидозом (144 пациента) и апластической анемией (37 детей). Препаратами выбора являлись цiproфлораксин, офлоксацин и пефлоксацин [17]. Для выявления признаков хинолоновой артропатии использовали катамнестическое наблюдение, измерение годовой скорости роста, посмертное морфологическое исследование структур правого коленного сустава. Результаты исследования показали, что хинолоновая артропатия достоверно чаще возникала при применении пефлоксацина по сравнению с цiproфлораксином и ни разу не наблюдалась при использовании офлоксацина. Необходимо отметить, что течение

Таблица 2

Дизайн РКИ ФХ у детей

Дизайн исследования	Показания к назначению ФХ	Критерии эффективности	Литература
Многоцентровое, плацебо-контролируемое	эмпирическая терапия острой диареи	нормализация стула, элиминация возбудителя из кала	[4]
Двойное слепое, плацебо-контролируемое	эмпирическая терапия острой инвазивной диареи	нормализация стула, элиминация возбудителя из кала, безопасность	[5]
Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое	лечение бактериального конъюнктивита	бактериологическое исследование, офтальмологическое обследование, безопасность	[6]
Двойное слепое	лечение шигеллеза	исчезновение крови в стуле, частота стула, безопасность	[7]
Корпоративное, двойное слепое	лечение кистозного фиброза легких	клиника, бактериологическое исследование, безопасность	[8]
Двойное слепое	лечение шигеллеза	клиника, нормализация стула, безопасность	[9]
Двойное слепое, плацебо-контролируемое	эмпирическое лечение фебрильной нейтропении	нормализация температуры тела, безопасность	[10]
Многоцентровое, двойное слепое	профилактика инфицирования и тромбоза центрального венозного катетора	общая частота инфекций, частота грамположительной инфекции, время развития инфекций, частота окклюзий	[11]
Многоцентровое, двойное слепое	лечение шигеллеза 1-го типа	нормализация стула, элиминация возбудителя из кала, безопасность	[12]
Многоцентровое, двойное слепое	лечение бактериального менингита	клиника, летальность, возникновение судорог, безопасность	[13]
Многоцентровое, двойное слепое	лечение хронического среднего отита	уменьшение оторреи, частота перфорации, улучшение слуха	[14]

хинолоновой артропатии, прослеженное в длительном катамнезе, носило благоприятный характер, полностью разрешаясь в зависимости от формы заболевания (артралгическая, артритическая) в сроки от 7 дней до 3 месяцев. В ходе исследования не было выявлено отрицательного влияния ФХ на годовую скорость роста детей при сроках наблюдения до 5 лет. Согласно результатам самого крупного ретроспективного когортного (7897 детей) наблюдательного исследования, выполненного канадскими учеными, частота возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны суставов и сухожилий при применении ФХ (офлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин) не выше, чем при назначении азитромицина [18]. Частота верифицированных случаев тендо- или артропатий у детей, получавших азитромицин, офлоксацин или ципрофлоксацин, составила 0,78%, 0,82% и 0,82% соответственно. В 2003 г. было проведено многоцентровое открытое исследование эффективности гатифлоксацина при лечении хронического и острого отита у 254 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет [19]. Дети получали гатифлоксацин в дозе 10 мг/кг/сутки через рот

в виде суспензии в течение 10 дней. На фоне высокой клинико-микробиологической эффективности ФХ не было зафиксировано ни одного эпизода артралгии.

В основе положений доказательной медицины заложена идеология использования лучших и достоверных результатов клинических исследований. Большинство авторов сходятся во мнении, что рандомизированные плацебо-контролируемые исследования являются «золотым стандартом» клинических исследований (Белоусов Ю.Б., 2000). В ходе проведенного анализа литературы нами было обнаружено 11 РКИ, которые можно отнести к Ib степени надежности доказательств [3]. Однако в то же время лучшим источником информации (Ia степень) являются систематические обзоры, а точнее, количественный систематический обзор — мета-анализ результатов нескольких рандомизированных исследований [3, 30]. При проведении настоящего исследования нами не было обнаружено ни одного мета-анализа, посвященного использованию ФХ у детей. Таким образом, полученные нами данные имеют ограничение в степени надежности.

Таблица 3

**Клинико-фармакологические параметры ФХ, используемых при проведении
клинических исследований у детей**

Препараты	Путь введения	Дозы и кратность	Длительность, дни	Литература
Норфлоксацин + плацебо	энтерально (таблетка)	400 мг 2 р/сутки	5	[4]
Ципрофлоксацин + плацебо (внутримышечно)	энтерально (суспензия)	10 мг/кг 2 р/сутки	$\frac{h}{d}$	[5]
Цефтриаксон + плацебо (суспензия)	внутримышечно	50 мг/кг /сутки	3	
Ципрофлоксацин	0,3% глазной раствор	$\frac{h}{d}$	7	[6]
Тобрамицин	глазной раствор	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Норфлоксацин	энтерально	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	[7]
Налидиксовая кислота	энтерально	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Ципрофлоксацин	внутривенно, затем энтерально	10 мг/кг 3 р/сутки 20 мг/кг 2 р/сутки	7 (внутривенно) + 3 (энтерально)	[8]
Цефтазидим + тобрамицин	внутривенно	50 мг/кг + 3 мг/кг 3 р/сутки	10	
Ципрофлоксацин	энтерально	10 мг/кг 2 р/сутки	5	[9]
Pivmecillinam	энтерально	20 мг/кг 3 р/сутки	5	
Ципрофлоксацин + амоксциллин/клавуланат	энтерально	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	[10]
Цефтазидим	внутривенно	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Ципрофлоксацин + ванкомицин + гепарин	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	[11]
Ванкомицин + гепарин	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Гепарин	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Ципрофлоксацин	энтерально	15 мг/кг 2 р/сутки	5	[12]
Ципрофлоксацин + плацебо	энтерально	15 мг/кг 2 р/сутки	3 (ФХ) + 2 (плацебо)	
Тровафлоксацин	парентерально	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	[13]
Цефтриаксон + ванкомицин	парентерально	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	
Ципрофлоксацин	0,3% глазной раствор	$\frac{h}{d}$	$\frac{h}{d}$	[14]
0,5% фламицетин + граммицидин + дексаметазон	0,5% глазной раствор	по 5 капель 2 р/день	9	

Долгое время налидиксовая кислота и другие «ранние» хинолоны были ограничены в использовании в связи с плохими фармакокинетическими параметрами, узким антибактериальным спектром и высокой частотой нежелательных эффектов. С начала 80-х годов в клинической практике начали применяться первые ФХ, такие, как ципрофлоксацин, офлоксацин и норфлоксацин, с более благоприятными клинико-фармакологическими параметрами. В настоящее время это одна из наиболее часто используемых противомикробных групп у взрослых пациентов с достаточно известным профилем безопасности [1, 31, 32].

До настоящего времени в большинстве стран мира использование ФХ имеет возрастные ограни-

чения, в частности в США до 18 лет [32—34]. История проблемы датируется концом 70-х годов, когда были получены сообщения о повреждении хрящевой ткани у животных, получавших хинолоны. Эксперименты проводились у незрелых плодов гончих собак и морских свинок. Животные получили по 200 мг пипемидиновой кислоты или 1000 мг оксолиновой кислоты [35]. Полученные данные и привели в дальнейшем к ряду сообщений о вероятности подобных нарушений у человека [21, 36]. С начала 90-х годов начали проводиться крупные целенаправленные исследования относительно безопасности хинолонов у беременных женщин. Один из последних анализов по безопасности использования ФХ у беременных был проведен в 1998 г.

По дизайну это было многоцентровое проспективное контролируемое исследование, включающее 200 беременных женщин [37]. В рандомизацию были включены следующие хинолоны: норфлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Было оценено влияние использования лекарств на следующие категории: частота уродства в I триместр; частота аборт; частота рождения детей с очень малой массой тела; частота нарушений в костно-мышечной системе. В результате было выявлено, что использование ФХ у беременных не приводит к увеличению частоты уродства у плода и клинически значимым дисфункциям со стороны костно-мышечной системы. По категориям риска Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), ципро-, офлокса-, левофлокса-, гатифлокса-, моксифлоксацин относят к группе «С» (при исследовании у животных ЛС показали токсичность, исследований у человека недостаточно, но польза может преобладать над риском) [32]. Согласно полученным данным, частота таких нежелательных эффектов ФХ у детей, как артропатия и артралгия, составляет от 1 до 3%. При этом в настоящее время нет убедительных данных за какие-либо морфологические изменения, возникающие в полости суставов либо на поверхности хрящей. Полноценных исследований по анализу других нежелательных эффектов ФХ у детей нами не обнаружено. В связи с этим можно лишь предполагать, что они соответствуют профилю взрослых [1, 31, 32]. Так, частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея) составляет от 2% до 7% в зависимости от препарата, частота головокружения и головной боли — от 2% до 5%. У таких ФХ, как гати-, лево-, ломе-, моксифлоксацин, отмечена кардиотоксичность в виде увеличения интервала QT [32].

Одними из первых показаний для назначения ФХ у детей являлись бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта. Затем показания к использованию данной группы препаратов расши-

рялись — пневмонии, вызванные полирезистентными бактериями, в частности *P. aeruginosa*, при муковисцидозе; туберкулез; фебрильная нейтропения на фоне химиотерапии гемобластозов. В настоящее время, к примеру во Франции, ФХ включены в стандарты лечения у детей при следующих инфекциях: тифоидная лихорадка, туберкулез, тяжелая дизентерия, менингит, вызванный *Enterobacter* [29, 37]. В Российском центре муковисцидоза разработаны и применяются схемы профилактической антибиотикотерапии при хронической синегнойной инфекции с использованием ципрофлоксацина или офлоксацина. Там же ципрофлоксацин включен в схемы профилактики развития хронической колонизации *P. aeruginosa* [38]. Во всех других случаях в большинстве стран мира ФХ у детей, в том числе у новорожденных, используются как средства 3-й линии, когда нет эффективности от стартовой и модифицированной антибактериальной терапии при тяжелой мультирезистентной бактериальной инфекции [1, 25—29, 34, 39]. Часть исследователей предлагают включить ФХ в протоколы лечения инфекций дыхательных путей, носа, уха, вызываемых *S. pneumoniae*. Однако многие авторы, к примеру из Франции, Израиля и Канады, имеющие длительный опыт использования ФХ, выступают против применения этих ЛС у детей [29, 40]. Они считают, что дети являются «ареалом проживания» для *S. pneumoniae*, поэтому крайне велика опасность селекции высокорезистентных форм пневмококка к ФХ. В заключение необходимо отметить, что в 2003 г. в США было разрешено использовать моксифлоксацин (ФХ IV поколения) для местного применения (0,5% раствор) для терапии бактериального конъюнктивита и бактериальной инфекции глаз у новорожденных.

Таким образом, в настоящее время вся информация по безопасности и эффективности использования ФХ у детей имеет ограничения в надежности доказательств. В связи с этим необходимо проведение полноценных клинических исследований ФХ в педиатрии и неонатологии.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 11.