

Согласно сообщению коллег, были успешно прооперированы 24 ребенка в возрасте до 1 года с верифицированной гипертрофией глоточной миндалины, обструктивным апноэ, после выполнения эндоскопии носоглотки, полисомнографии, эхокардиографии и рН-метрии. Выздоровление сопровождалось исчезновением всех симптомов обструкции (A. Shatz, 2004).

Искривление носовой перегородки долгое время считалось подлежащим хирургической коррекции у взрослых, успешно оперируется уже начиная с периода новорожденности, безусловно, по строгим показаниям (A.J. Emami et al., 1996).

Во многом успех операции и качество носового дыхания будет зависеть от правильного послеоперационного ухода за полостью носа. Удаление экссудата, корок, снятие послеоперационного отека в полости носа – все это важные составляющие лечебного процесса. Одним из наиболее популярных деконгестантов для использования в послеоперационном периоде является Виброцил® в форме геля.

В заключение следует еще раз подчеркнуть важность применения унифицированного системного подхода в диагностике синдрома нарушения носового дыхания у детей и индивидуальной дифференцированной лечебной тактики.

© Постников С.С., 2006

С.С. Постников

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОВ

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

К сожалению, безвредных лекарств нет и больше того, по-видимому, быть не может. Невозможность в целом ряде случаев избежать побочных эффектов (ПЭ) определяется прежде всего двумя обстоятельствами. Во-первых, любое лекарство – так или иначе чужеродное организму химическое соединение. Во-вторых, создание строго селективных препаратов, т.е. лекарственных средств (ЛС), действующих только на определенные нужные врачу и больному структуры в организме вряд ли в принципе достижимо. Так что мечта Эрлиха о лекарстве – «волшебной пуле», которая достигла бы цели, не нанося попутного ущерба, все-таки утопична.

Актуальность темы ПЭ не преходяща, поскольку лежит в основе одного из 3 главных принципов фармакотерапии – безопасности лечения (два других – эффективность и доступность), а может быть, и самого главного, вспомним древних с их *primum non nocere*.

ПЭ ЛС служат причиной обращения к врачу 2–3% больных от общего их числа. Они являются причиной поступления в отделение интенсивной терапии в 3% случаев и в общие (терапевтические) отделения – в 0,3%. ПЭ встречаются также у 10–20% госпитальных больных и являются причиной смерти приблизительно в 0,3% от их числа [1], т.е. лекарственная терапия является фактором риска.

Важность этой темы определяется еще и тем обстоятельством, что наблюдается неизменный рост выпускаемых во всем мире лекарств, как оригинальных, так и (что особенно важно) их ко-

пий (дженериков), а значит, вполне предсказуем и рост количества и качества ПЭ.

Понятно, что возникновение ПЭ серьезно ограничивает возможности фармакотерапии, вот почему во всех развитых странах созданы своеобразные службы безопасности в виде фармакологических комитетов, отвечающих за доступ лекарств на национальный рынок, и комитетов (фондов, ассоциаций), занимающихся сбором сведений о ПЭ и их анализом.

Согласно определению ВОЗ, к ПЭ (действиям) относится «любая реакция на лекарства, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболевания».

По патогенезу ПЭ подразделяются на следующие группы:

- 1) сопутствующие нежелательные фармакологические действия;
- 2) токсические действия;
- 3) аллергические реакции;
- 4) лекарственная зависимость.

Нет сомнения в том, что ЛС (в частности, антибиотики – АБ) помогают возвращать к жизни больных, но несомненно также и другое – они могут значительно изменить характер течения заболевания (лекарственный патоморфоз), индуцировать резистентность к проводимой терапии и суперинфекцию, а также генерировать новое заболевание (например, пенициллиновый миокардит) или быть даже причиной смерти (пенициллиновый шок). Вот почему наряду со службами лекарствен-

ной безопасности в ряде стран (в том числе и в России) созданы комитеты за разумную политику в области применения АБ.

Далее пойдет речь о наиболее тяжелых, «увечных», токсических действиях антибактериальных препаратах, обусловленных прежде всего их кумуляцией в определенных органах и тканях.

Факторами, предрасполагающими к развитию токсических реакций, являются возраст больного (полярные возрастные группы, прежде всего – дети раннего и лица пожилого возраста); комбинированность терапии (сочетание в одной «связке» двух, например, нефротоксичных АБ); дисфункция элиминирующих органов; доза, длительность лечения и агрессивность самого ЛС; тяжесть состояния; узкий терапевтический спектр (например, у аминогликозидов) и, как это ни обидно звучит, недостаточная подготовка врачей в области антибиотикотерапии. Это нередко приводит к неоправданному или недостаточно обоснованному назначению АБ. Особенно этим «грешат» хирурги и реаниматологи. По некоторым данным, от 10% до 30% больных в отделениях этого профиля получают АБ по поводу «температуры», «ухудшения в состоянии» и др. Такое положение дел в какой-то мере объясняется отсутствием политики в области АБ, регламентирующей их продажу и отпуск хотя бы по двум критериям: безопасность и стоимость. Необходимо избавиться от одного из самых распространенных заблуждений, как среди врачей, так и пациентов, что каждый может назначить, выписать или купить любой АБ.

Справедливости ради следует сказать, что в выделении и описании ПЭ есть объективные трудности, в частности, фармакогенетического характера, порождающие значительные межэтнические и межиндивидуальные колебания в чувствительности к токсическому действию ЛС и невозможность в полной мере руководствоваться данными эксперимента при лечении больных людей.

Необходимо отметить и еще одну трудность в распознавании ПЭ – отсроченность (иногда весьма значительную) в их развитии, длительный «латентный период». Например, эмбриотоксическое действие стрептомицина с развитием в последующем глухоты, кардиотоксическое действие рубомицина, которое спустя только несколько лет проявляется дилатационной кардиомиопатией.

Известно также, что чем больше объем распределения ЛС и его способность накапливаться в различных органах и тканях в высоких концентрациях, тем больше количество самых разнообразных ПЭ оно потенциально способно вызвать.

Однако многие ЛС обладают некоторой специфичностью токсического действия, определенной тканевой и органной «привязанностью» (селективная токсичность по П. Эрлиху), вот почему выделяют лекарства с преимущественно гепато-, нефро-, гемато-, остеотоксичностью. По этой своеобразной

«визитной карточке» часто можно выделить «виновный» препарат из группы других одновременно применяемых с ним химиопрепаратов.

Цефалоспорины (ЦФ). Известные с 1945 г. ЦФ относятся к β -лактамным АБ, т.к. содержат в своей структуре, как и пенициллины, β -лактамное кольцо. Но в отличие от последних β -лактамное кольцо у ЦФ соединено не с 5-членным тиазolidиновым (пенемным) кольцом, а с 6-членным дигидротиазиновым – цефемным. β -лактамное и цефемное кольца образуют 7-аминоцефалоспориновую кислоту – общее ядро молекулы всех ЦФ.

Как ионизированные субстанции ЦФ имеют низкую жирорастворимость и достаточно плохо проникают в ткани и лейкоциты, глазную жидкость и ткань простаты. Однако попадание ЦФ в интерстициальную жидкость достаточно хорошее.

Главный путь удаления ЦФ из организма – клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция, поэтому большинство ЦФ имеют $T^{1/2}$ всего 1–2 ч. Исключение составляет цефтриаксон (роцефин), чье уникальное триазиновое кольцо является причиной его большого $T^{1/2}$, равного 8–9 ч. К тому же тубулярная секреция у цефтриаксона почти отсутствует.

Вследствие преимущественно ренального пути элиминации ЦФ все они потенциально нефротоксичны.

Однако большинство ЦФ проявляет нефротоксичность только в очень высоких дозах – дозозависимый токсический эффект. Исключение составляют цефалоридин и цефалоглицин, нефротоксический эффект у которых наблюдается и при терапевтических дозах, если лечение продолжается достаточно долго – времязависимый эффект. Нефротоксичность ЦФ может усилиться с одновременным применением аминогликозидов, амфотерицина В и фоновым почечным заболеванием, а также использованием таких петлевых диуретиков, как фуросемид и этакриновая кислота, так как, вызывая дегидратацию тканей, они увеличивают тем самым концентрацию в них АБ.

У всех больных, у которых возникло нарушение функции почек во время лечения ЦФ, имелось хотя бы одно из этих условий. Следовательно, если доза ЦФ подобрана в соответствии с почечной функцией и при этом не используются другие нефротоксические средства, риск ренальных повреждений ЦФ минимален даже для цефалоридина. Однако клиническая реальность такова, что многие больные, которым показано лечение ЦФ, уже имеют скомпрометированную функцию почек, либо вследствие возраста или заболевания почек требуют лечения другими лекарствами, которые тоже могут обладать нефротоксическим эффектом, например, цисплатин, циклоспорин, индометацин, ванкомицин.

Возможностью снизить риск нефротоксичности β -лактамов является их применение в виде пролонгированной (6-часовой) или непрерывной (24-часовой) инфузии, так как при этом не возникает

пиковых концентраций и используется меньшая, чем при интермиттирующем введении, доза. Кроме того, вследствие высокой эффективности этого метода введения β -лактамы могут использоваться в виде монотерапии, и тем самым исключается потенцированная нефротоксичность [2].

Патогенез нефротоксичности в эксперименте изучался на примере цефалоридина, который, как позднее выяснилось, оказался наиболее нефротоксичным ЦФ. Световая и электронная микроскопия показали, что ЦФ поражает клетки проксимальных канальцев почек, которые в результате теряют ворсинки, везикулы в цитоплазме и большие круглые митохондрии.

Нефротоксичность была показана также у цефалоглицина, редко используемого орального ЦФ. Попав в тубулярные клетки, цефалоглицин активно ими секретруется. При этом допускается, что нефротоксичность как цефалоглицина, так и цефалоридина обусловлена поражением митохондрий клеток.

Цефтазидим, как и другие широко используемые ЦФ III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), обладает слабой (менее, чем в 2% случаев) нефротоксичностью.

Аминогликозиды (АМГ). К АМГ относят соединения, в состав которых входят два или более аминокислотных остатков, соединенных гликозидной связью с ядром молекулы – аминоциклитолом.

Большинство первых АМГ – природные АБ (грибки рода *Streptomyces* и *Micromonospora*). Новейшие АМГ – амикацин (производное канамицина А) и нетилмицин (полусинтетическое производное гентамицина) – получены путем химической модификации природных молекул.

АМГ играют важную роль в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Все АМГ как старые (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин), так и новые (гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин) обладают широким спектром действия, бактерицидностью, близкими фармакокинетическими свойствами, сходными особенностями побочных и токсических реакций (ото- и нефротоксичность) и синергидным взаимодействием с β -лактамами [3].

При введении через рот АМГ всасываются плохо и поэтому для лечения инфекций вне кишечной трубки не используются.

Однако АМГ могут в значительной мере абсорбироваться (особенно у новорожденных) при местном применении с поверхности тела после ирригации или аппликации и оказывать нефро- и нейротоксическое действие (системный эффект).

АМГ проникают через плаценту, накапливаются у плода (около 50% материнской концентрации) с возможным развитием тотальной глухоты.

АМГ почти не подвергаются биотрансформации и выводятся из организма в основном путем клубочковой фильтрации. Указывается также на

их реабсорбцию проксимальными канальцами. Из-за преимущественно ренального пути элиминации все представители этой группы АБ потенциально нефротоксичны (вплоть до развития тубулярного некроза с острой почечной недостаточностью – ОПН), только в разной степени. По этому признаку АМГ могут быть расположены в следующем порядке: неомицин > гентамицин > тобрамицин > амикацин > нетилмицин [4].

Нефротоксичность АМГ (2–10%) чаще развивается в полярных возрастных группах (дети раннего возраста и пожилые люди) – возрастзависимый токсический эффект. Вероятность нефротоксичности также возрастает с увеличением суточной дозы, длительности лечения (более 10 дней), кратности введения и зависит от предшествующей почечной дисфункции.

Наиболее информативными показателями поражения проксимальных канальцев (мишень для токсического воздействия АМГ) являются появление в моче микроглобулинов (β_2 -микроглобулина и α_1 -микроглобулина), которые в норме почти полностью реабсорбируются и катаболизируются проксимальными канальцами, и энзимурия (повышение уровня N-ацетил- β -глюкозаминидазы), а также белков с молекулярной массой 33 КД, которые фильтруются клубочками. Как правило, эти маркеры обнаруживаются после 5–7 дней лечения, умеренно выражены и обратимы.

Нарушение азотовыделительной функции почек как проявление почечной недостаточности (повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки – 20%) выявляется лишь при существенном поражении почек вследствие длительного применения АМГ в высоких дозах, потенцировании их нефротоксичности петлевыми диуретиками и/или амфотерицином В.

В частности, почками кумулируется около 40% гентамицина, распределяемого в тканях больного (в коре почек более 80% «почечного» АБ). В корковом слое почек концентрация гентамицина превышает наблюдаемое в сыворотке крови более чем в 100 раз. Следует подчеркнуть, что для гентамицина характерна более высокая степень канальцевой реабсорбции и большее накопление в корковом слое почек, чем у других АМГ. Гентамицин накапливается также (хотя и в меньших количествах) в мозговом слое и сосочках почек.

АМГ, поглощаясь проксимальными канальцами почек, накапливается в лизосомах клеток. Находясь в клетках, АМГ ингибируют лизосомальную фосфолипазу и сфингомиелиназу, что вызывает лизосомальный фосфолипидоз, аккумуляцию миелодных частиц и клеточный некроз. При электронно-микроскопическом исследовании в эксперименте и биопсии почек у человека выявлены набухание проксимальных канальцев, исчезновение ворсинок щеточной каймы, изменения внутриклеточных органелл при введении гентамицина в средних терапевтических дозах. Лече-

ние высокими (7 мг/кг в день) дозами гентамицина может сопровождаться острым тубулярным некрозом с развитием ОПН и необходимостью гемодиализа в отдельных случаях, продолжительностью олигурической фазы около 10 дней, при этом, как правило, наблюдается полное восстановление функции почек после отмены препарата.

К факторам, повышающим возможность проявления нефротоксичности гентамицина, относятся предшествующая несостоятельность почек, гиповолемия, одновременное использование других нефротоксических ЛС (гидрокортизон, индометацин, фуросемид и этакриновая кислота, цефалоридин, циклоспорин, амфотерицин В), рентгеноконтрастных веществ, возраст больного.

Частота возникновения нефротоксических реакций при лечении гентамицином варьирует от 10–12% до 25% и даже 40% в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Эти реакции чаще наблюдаются при максимальной концентрации АБ в крови 12–15 мкг/мл. Однако подчеркивается целесообразность определения минимальных (остаточных) концентраций, поскольку увеличение именно этих значений выше 1–2 мкг/мл перед каждым следующим введением является свидетельством кумуляции препарата и, следовательно, возможной нефротоксичности. Отсюда и необходимость лекарственного мониторинга для АМГ.

Ототоксичность АМГ. При применении стрептомицина, гентамицина, тобрамицина чаще возникают вестибулярные расстройства, а канамицин и его производное амикацин преимущественно влияют на слух. Однако это избирательность сугубо относительна и у всех АМГ отмечается «широкий» спектр ототоксичности. Так, гентамицин проникает и длительно сохраняется в жидкости внутреннего уха, в клетках слухового и вестибулярного аппарата. Его концентрация в эндо- и перилимфе значительно выше, чем в других органах, и приближается к концентрации крови, а на уровне 1 мкг/мл сохраняется там в течение 15 дней после прекращения лечения, вызывая дегенеративные изменения во внешних клетках мерцательного эпителия основной извилины улитки [5]. В клинической картине этим изменениям соответствует нарушение слуха в пределах высоких тонов, а по мере продвижения дегенерации к верхушке улитки – также средних и низких тонов. К ранним обратимым проявлениями вестибулярных расстройств (через 3–5 дней от начала применения препарата) относится головокружение, шум в ушах, нистагм, нарушение координации. При длительном применении АМГ (более 2–3 недель) происходит замедление их выведения из организма с повышением концентрации во внутреннем ухе, в результате чего могут развиваться тяжелые инвалидизирующие изменения органов слуха и равновесия. Однако в случае с гентамицином не выявлено достаточной корреляции между его кон-

центрацией во внутреннем ухе и степенью ототоксичности, и в отличие от канамицина, мономицина и неомицина глухота при лечении гентамицином практически не развивается. Вместе с этим существуют выраженные вариации среди АМГ в частоте возникновения этих нарушений. Так, в одном из исследований на 10 000 больных было выявлено, что амикацин вызывает нарушение слуха у 13,9% случаев, гентамицин – у 8,3% больных, тобрамицин – у 6,3%, а неомицин – у 2,4%. Частота вестибулярных нарушений составляет соответственно 2,8%; 3,2%; 3,5% и 1,4%.

Ототоксические реакции при лечении гентамицином развиваются значительно реже у взрослых, чем у детей. Теоретически новорожденные являются группой повышенного риска по развитию ототоксических реакций в связи с незрелостью механизмов элиминации, меньшей скоростью клубочковой фильтрации. Однако, несмотря на широкое применение гентамицина у беременных и новорожденных, неонатальная ототоксичность наблюдается исключительно редко.

Слуховые и вестибулярные токсические эффекты тобрамицина также связываются с его передозировкой, длительностью лечения (10 дней) и особенностями больных – нарушенная почечная функция, обезвоживание, получение других лекарств, также обладающих ототоксичностью или сдерживающих элиминацию АМГ.

У части больных ототоксичность может клинически не проявлять себя, в других случаях больные испытывают головокружение, шум в ушах, потерю остроты восприятия высоких тонов по мере прогрессирования ототоксичности. Признаки ототоксичности обычно начинают появляться спустя длительное время после отмены препарата – отсроченный эффект. Однако известен случай [6], когда ототоксичность развилась после однократного введения тобрамицина.

Наличие в 1-м положении молекулы амикацина 4-амино-2-гидроксибутирилмасляной кислоты обеспечивает не только защиту АБ от разрушающего действия большинства ферментов, продуцируемых устойчивыми штаммами бактерий, но и является причиной меньшей ототоксичности по сравнению с другими АМГ (кроме нетилмицина): слуховые – 5%, вестибулярные – 0,65% на 1500 лечившихся этим АБ. Однако в другой серии исследований (10 000 больных), контролировавшихся аудиометрией, была показана близкая к гентамицину частота слуховых расстройств, хотя в эксперименте было установлено, что амикацин подобно другим АМГ проникает во внутреннее ухо и вызывает дегенеративные изменения волосяных клеток, однако, как и в случае с гентамицином, не было установлено зависимости между уровнем концентрации амикацина во внутреннем ухе и степенью ототоксичности. Показано также, что волосковые клетки слуховой и вестибулярной системы выживали и при том, что

гентамицин обнаружился внутри клеток и через 11 месяцев после прекращения лечения. Это доказывает, что не существует простой корреляции между присутствием АМГ и повреждением органов слуха и равновесия. Именно поэтому было высказано предположение о наличии у отдельных больных генетической предрасположенности к повреждающему воздействию АМГ [7]. Подтверждением этому положению было открытие в 1993 г. у 15 больных с тугоухостью из 3 китайских семей (после лечения АМГ) генетической мутации A1555G позиции 12S РНК, кодирующей митохондриальные ферменты, которая не была обнаружена у 278 пациентов без тугоухости, также получавших АМГ. Это позволило сделать вывод о том, что применение АМГ является пусковым механизмом для фенотипического выявления этой мутации.

В последние годы приобретает все большую популярность новый режим дозирования АМГ – однократное введение всей суточной дозы гентамицина (7 мг/кг) или тобрамицина (1 мг/кг) в виде 30–60-минутной инфузии. При этом исходят из того, что АМГ обладают концентрационно-зависимым бактерицидным эффектом и поэтому отношение $C_{\max}/\text{mic} > 10$ является адекватным предиктором клинико-бактериологического эффекта.

Эффективность нового способа введения АМГ была показана при инфекциях различной локализации – абдоминальных, респираторных, мочеполовых, кожных и мягкотканых, как острых по течению, так и хронических (муковисцидоз). Однако возникающие при таком режиме дозирования пиковые концентрации АМГ, нередко превышающие 20 мкг/мл, могут теоретически создавать угрозу нефро- и ототоксичности. Между тем исследования [8–10] показывают, что однократное введение АМГ не только не уступает, но даже превосходит по безопасности обычное 3-разовое применение АМГ, возможно, за счет более длительного отмывочного периода.

Тетрациклины. Тетрациклины остеотропны и поэтому накапливаются в костной ткани, особенно молодой, пролиферирующей. В эксперименте у собак отмечено отложение тетрациклина и в постоянных зубах.

Вследствие своей липофильности тетрациклины проникают через плацентарный барьер и откладываются в костях плода (в виде лишенных биологической активности хелатных комплексов с кальцием), что может сопровождаться замедлением их роста.

Применение тетрациклиновых АБ у детей дошкольного возраста приводит в ряде случаев к отложению препаратов в зубной эмали и дентине, что вызывает гипоминерализацию зубов, их потемнение (дисколорацию), гипоплазию зубной эмали, увеличение частоты кариеса, выпадение зубов. Встречаемость этих осложнений при применении тетрациклинов составляет примерно 20%.

При неосторожном или ошибочном применении тетрациклинов в большой дозе (более 2 г в день) может развиваться тубулотоксичность (тубу-

лярный некроз) с клиникой ОПН и необходимостью, в отдельных случаях, гемодиализа.

Поэтому использование тетрациклинов у беременных, кормящих грудью (тетрациклин проникает в грудное молоко) и детей до 8 лет не рекомендуется.

Амфениколы. Амфениколы принадлежат к числу тех групп АБ, которые или не развиваются вовсе (как, например, тетрациклины) или развиваются ограниченно, как АМГ. Связано это с нередко тяжелыми последствиями их применения.

Липофильность хлорамфеникола (левомицетина) и особенно ароматическая нитрогруппа в его молекуле дают ему возможность проникать и накапливаться в костном мозге, угнетая его функцию (миелотоксический эффект).

Различают два типа угнетения кроветворной системы при лечении левомицетином:

1) обратимые нарушения кроветворения, проявляющиеся уменьшением числа эритроцитов, замедлением скорости их созревания, снижением числа ретикулоцитов, нарушением синтеза Нв – эритроцитотоксический эффект;

2) гипопластическая или апластическая анемия с прогрессирующим необратимым течением.

Тип угнетения (тип реакции кроветворной системы на левомицетин) зависит от продолжительности лечения, дозы АБ, возраста и индивидуальной чувствительности больного, состояния элиминирующих органов (кумуляция в крови в случае нарушения биотрансформации в печени и/или снижения клубочковой фильтрации). Кумуляция левомицетина в крови может быть также следствием взаимодействия ЛС на этапе биотрансформации.

Так, парацетамол (ацетаминофен), являясь гепатотоксическим средством, тормозит метаболизм левомицетина в печени, увеличивая его $T^{1/2}$.

В ряде случаев токсическое действие левомицетина на кроветворную систему дозозависимо и проявляется (в 45–70%) при применении максимальных суточных и курсовых доз АБ. Это является следствием нарушения функции митохондриальных ферментов, в частности, угнетения синтеза феррохелатазы, ответственной за финальную стадию синтеза гема и захват железа предшественниками эритроцитов, что и объясняет преимущественное угнетение левомицетином эритропоэза. Нарушение кроветворения обычно возникает уже через 3–5 дней от начала лечения левомицетином и проявляется в снижении уровня Нв, числа ретикулоцитов, подъеме концентрации железа в сыворотке крови (в том числе и по причине нарушения его утилизации в периферических тканях).

У детей с наследственно обусловленным дефектом эритроцитарной Г-6-ФДГ следствием накопления левомицетина в эритроцитах может быть гемолитический криз – идиосинкратическая реакция (подобный феномен может наблюдаться и при применении сульфонамидов).

Возникновение апластической анемии (1:24 000 – 1:40 000) не всегда зависит от дозы и длительности применения: примерно в 20% случаев она развива-

ется при обычной схеме левомецитинотерапии, а в ряде случаев даже однократного введения препарата. Однако чаще апластическая анемия развивается через 2–5 недель после окончания приема этого АБ.

Поскольку такого рода осложнения в большинстве своем встречаются у детей до 12 лет, высказывается предположение о генетически обусловленных ферментных аномалиях, в результате которых нитрогруппа левомецитина превращается в нитрозо- и гидроксиламиновые метаболиты, вызывающие тяжелые повреждения костного мозга.

Одним из наиболее опасных токсических эффектов хлорамфеникола, отмечаемым преимущественно у новорожденных, особенно недоношенных детей, является «серый синдром». В других возрастных группах он отмечается крайне редко (возраст-зависимый характер синдрома). Это осложнение является следствием незрелости (или дефектности) ферментных систем печени и накоплением в связи с этим неметаболизированного левомецитина. Токсические концентрации левомецитина блокируют в митохондриях клеток печени, сердца, легких, скелетных мышц транспорт кислорода, в результате чего на 3–4-й день после начала терапии хлорамфениколом в больших дозах (дозозависимый характер синдрома) развиваются дистресс-синдром, трудно устранимый метаболический ацидоз, сердечно-сосудистый коллапс с высоким уровнем (40–60%) летальности.

Однако в чувствительности к токсическому действию хлорамфеникола существуют межиндивидуальные колебания (различия).

Обычно серый коллапс возникает при высокой (более 50 мкг/мл) концентрации препарата в плазме крови. Однако у отдельных детей он может развиваться и при более низких концентрациях (35 мкг/мл), а у других не выявляться даже при концентрациях, превышающих 50 мкг/мл.

Гликопептиды (ванкомицин). Нефротоксичность является наиболее значимой побочной реакцией этого гликопептидного АБ, так как ванкомицин выводится из организма преимущественно (до 90%) почками. Частота этого ПЭ, по мнению большинства исследователей, составляет 5–7% [11].

Существуют наиболее уязвимые группы пациен-

тов, у которых нефротоксичность может развиваться чаще, в связи с чем им рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ):

- 1) больные, получающие кроме ванкомицина и другие нефротоксические медикаменты;
- 2) диализные больные;
- 3) пациенты полярных возрастных групп: лица пожилого возраста и дети, прежде всего новорожденные;
- 4) больные, получающие ванкомицин либо в больших дозах (менингит), либо длительным курсом (эндокардит).

Нефротоксический эффект ванкомицина в ряде случаев в сроки от одного дня до 6 недель от начала лечения может проявляться ОПН вследствие тубулоинтерстициального нефрита. Симптоматика ОПН может быстро регрессировать после отмены препарата или принять необратимый характер с летальным исходом.

Другим возможным тяжелым осложнением терапии ванкомицином является развитие синдромов Стивенса–Джонсона и Лайела с высокой летальностью. Особенностью ванкомицин-индуцированного синдрома Лайела является наличие эозинофилии и тубулоинтерстициального нефрита [12].

Подводя итоги вышеизложенному, хочется еще раз подчеркнуть, что любое лекарство (а значит, и АБ) – это обоюдоострое оружие, что, кстати, было подмечено и отражено в древнерусском определении, где слово «зелье» употреблялось в двойном значении – и как лечебное, и как ядовитое средство. Поэтому, начиная фармакотерапию, нельзя в дальнейшем оставлять больного один на один с лекарством, говоря ему (как это еще нередко бывает в той же поликлинике) «попейте его (лекарство) с недельку-другую и потом приходите». Для некоторых больных это «потом» может и не наступить. Делая упор в своем врачебном сознании на терапевтический эффект, мы (может быть, сами того не желая) умаляем значение другого важнейшего правила лечения – его безопасности. Такая потеря бдительности делает нас не готовыми к нужным действиям при возникновении неблагоприятных реакций, что может иногда привести к непоправимым последствиям.

Поэтому, несколько перефразируя призыв Юлиуса Фучека, хочется сказать: «Врачи, будьте бдительны, проводя фармакотерапию!»

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М., Медицина, 1991, Т. 1: 265–304.
2. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сужен Р. Клинико-экономическая оценка оптимизации введения цефтазидима. Качественная клиническая практика. 2003; 2: 80–86.
3. Аминогликозидные антибиотики в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. В/о «Союзфармация» (обзорная информация по лекарственным средствам). Вып. 2, М., 1991.
4. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков. Качественная клиническая практика. 2002; 2: 53–63.
5. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. М., 2001.
6. Моисеев В.С. Проблема лекарственной болезни сегодня. Клиническая фармакология и терапия. 1995; 2: 52–54.
7. Абакаров М.Г. Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо; токсичность, идиосинкразия или частотный

- резонанс? Качественная клиническая практика. 2003; 4: 96–99.
8. Nicolau D. Experience with once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrobiol. agents and Chemotherap. 1995; 21: 650–655.
9. Kruger K. et al. Once daily dosage of intravenous tobramycin in patients with cystic fibrosis – increased risk for cochlea damage? 24-th European CF Conference. Vienna, 2001.
10. Schroeter T. et al. A prospective randomized trial on the nephrotoxicity of thrice-daily versus once daily tobramycin in cystic fibrosis patients. 24-th European CF Conference. – Vienna. 2001: 190.
11. Новашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотерапия. Справочник. М., Медицина, 1982: 496.
12. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Спектр безопасности ванкомицина. Качественная клиническая практика. 2004; 2: 36–48.