

Переносимость фторхинолонов

 С.С. Поетников

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Фторхинолоны (ФХ) — большая группа антимикробных препаратов из класса хинолонов, ингибиторов ДНК-гиразы. Название отражает две основные особенности химического строения этих препаратов: принадлежность к классу хинолонов и наличие в молекуле атома фтора.

ФХ — высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия с фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и клетки.

Препараты группы ФХ (прежде всего ципрофлоксацин — ЦФ, офлоксацин — ОФ, пефлоксацин — ПФ) были предложены для клинической практики в 1978–1980 годах и к концу XX столетия заняли одно из ведущих мест среди антимикробных препаратов, используемых у взрослых. ФХ применяются для лечения многих инфекционных заболеваний различной локализации, включая тяжелые и генерализованные формы — сепсис, менингит, остеомиелит, брюшной тиф, муковисцидоз.

С 1984 г. ФХ (ципрофлоксацин и пефлоксацин) стали использоваться и в детской практике. Основными достоинствами ФХ, привлечшими внимание педиатров, были:

- высокая активность против *Pseudomonas aeruginosa* и полирезистентных стафилококков;
- высокие концентрации в различных органах и биологических жидкостях (в том числе бронхиальном секрете);
- наличие двух одинаково эффективных лекарственных форм для энтерального и парентерального применения (возмож-

ность амбулаторного лечения и ступенчатой терапии);

- возможность приема 2 раза в сутки;
- хорошая переносимость, показанная во взрослой практике.

Первым заболеванием, где ФХ были успешно применены у детей, был муковисцидоз, что объясняется несколькими причинами. Инфекции бронхолегочной системы определяют тяжесть состояния и продолжительность жизни этих больных. Больные муковисцидозом склонны инфицироваться мультирезистентными штаммами (прежде всего *P. aeruginosa*) и поэтому, а также вследствие необходимости пожизненного лечения нуждаются в новых, более мощных антибиотиках. Монофторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин), о которых и пойдет речь в дальнейшем, являются практически единственными препаратами для перорального приема, активными против *P. aeruginosa*.

Побочные эффекты ФХ

ФХ обычно хорошо переносятся, однако общая частота побочных эффектов (ПЭ) колеблется в разных странах, составляя в Европе всего 3%, в Японии — 6,5%, в США — 13,4%, что объясняется этническими различиями, а также применением в США более высоких доз ФХ. Все ПЭ носят транзиторный характер и редко становятся причиной для отмены препарата (2,8%).

Наиболее часто (2–10%) отмечаются ПЭ со стороны системы пищеварения, которые составляют примерно половину всех ПЭ на ФХ: нарушение аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, запоры, диарея, нарушение функции печени (повышение уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы), от-

дельные случаи псевдомембранозного колита и дисбиоза (кандидоза) кишечника.

Реакции со стороны центральной нервной системы в виде головной боли, бессонницы, кошмаров, изменений настроения, делирия, общей слабости, асептического менингита наблюдаются у 1–4,4% больных. ФХ (чаще ОФ) могут быть причиной повышенной возбудимости, очень редко встречаются судорожные реакции (ЦФ – 1,6%, ОФ – 1%, ПФ – 0,9–2%), главным образом у лиц с судорожной готовностью или вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами (теофиллин, имипенем, метронидазол, фенбуфен). Механизм этих явлений видится в противодействии ФХ связыванию γ -аминомасляной кислоты с рецептором.

Кожные изменения (высыпания, фото-дерматоз), а также местные реакции (флебиты при внутривенном введении ЦФ) стоят на 3-м месте среди всех ПЭ.

При применении ФХ возможны (1,5–2%) слабо выраженные изменения со стороны крови в виде эритролейкопении или, наоборот, лейкоцитоза с эозинофилией и повышением скорости оседания эритроцитов, а также тромбоцитопения при высоких дозах препаратов и длительных курсах лечения.

Поражение костно-мышечной системы (1%) проявляется в виде миозитов, артралгий, тендопатий, иногда с разрывом сухожилий. Эти ПЭ чаще наблюдаются у пожилых мужчин, при дисфункции почек, на фоне одновременного лечения ПФ и глюкокортикостероидами.

К числу редких ПЭ относится возможная пневмотоксичность ФХ (ЦФ и ОФ), выявленная *in vitro* на культурах клеток (лимфоциты и макрофаги) животных и имевшая дозозависимый характер.

Применение ФХ при беременности

ФХ не рекомендуются для применения у беременных из-за возможного поражения составов плода, хотя подобного эффекта у

традиционных экспериментальных животных (мыши и крысы) не наблюдалось.

Фармакокинетика ЦФ была изучена у 20 беременных женщин, у которых беременность была впоследствии прервана в связи с имевшейся у них большой талассемией. ЦФ вводили внутривенно (в/в) по 200 мг через 12 ч. Концентрация ЦФ в амниотической жидкости оставалась стабильной на уровне 0,1 мг/л между 2 и 12 ч после дозирования, а его концентрация в сыворотке крови за этот период снизилась с 0,3 до 0,01 мг/л.

Другим 10 беременным ЦФ (в/в по 400 мг/сут 4–5 дней, затем *per os* 1000 мг/сут 14 дней) применялся в связи с мультirezистентной брюшнотифозной инфекцией. Ни у кого из родившихся детей не было выявлено каких-либо аномалий или признаков повреждения хряща.

Описано 10 женщин, которым во время беременности применялся ЦФ 1,0 г/сут в течение 8 дней, и 28 беременных, получавших норфлоксацин 800 мг/сут в течение того же времени. Хотя этим женщинам чаще, чем в контрольной группе, производилось кесарево сечение, у новорожденных не отмечалось каких-либо аномалий и нарушений роста. Сообщается также о 130 случаях применения ЦФ в I триместре беременности без каких-либо последствий для плода.

Применение ФХ при лактации

ФХ экскретируются с грудным молоком, и вследствие этого они противопоказаны кормящим грудью женщинам из-за риска артротоксичности у грудных детей.

Фармакокинетика ЦФ была изучена у 10 лактирующих женщин, которым препарат назначался по 750 мг через 12 ч. Концентрация ЦФ в грудном молоке составляла 3,8 мг/л через 2 ч и 0,2 мг/л через 12 ч после введения. В эти же сроки сывороточная концентрация ЦФ снизилась с 2,1 до 0,1 мг/л, что свидетельствует о выраженном проникновении ЦФ в грудное молоко. При этом не сообщается о каких-либо артротоксических проявлениях у новорожденных.

Концентрации ОФ в молоке кормящей женщины, получавшей препарат по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней, были очень низкими — 0,034–0,005 мг/л через 44–75 ч после приема последней дозы; период полувыведения ОФ из молока равнялся 12,4 ч. Метаболитов ОФ в молоке не выявлено, не сообщается и о поражении суставов у получавших грудное молоко детей.

ПФ также экскретируется с грудным молоком. У 10 лактирующих женщин, получивших 3 дозы ПФ по 400 мг через 12 ч, исследовалась концентрация препарата в крови и молоке. Пиковая сывороточная концентрация ПФ через 2 ч после приема последней дозы равнялась 4,75 мг/л, а в молоке — 3,54 мг/л. Через 24 ч после окончания приема ПФ его концентрация в молоке составляла 75–104% от сывороточной.

Переносимость ФХ у детей

По совокупным международным данным (более 10000 пролеченных ФХ детей) профиль безопасности ФХ у детей (по количеству и качеству всех ПЭ) существенно не отличается от такового у взрослых. Общее число ПЭ, например, на ЦФ составило 21,7% у детей и 15,5% у взрослых. Как и у взрослых, ПЭ на ФХ у детей преходящи и редко являлись причиной отмены препарата.

Однако до сих пор не сняты ограничения на применение ФХ у детей. Объясняется это возможностью повреждения ФХ суставного хряща, поскольку этот эффект был выявлен у неполовозрелых животных при токсикологических исследованиях ФХ.

Экспериментальная хинолоновая артропатия

Хинолоновая артропатия (ХА) развивалась у лабораторных животных в опорных суставах (чаще коленных), клинически выражаясь в их припухлости с выпотом невоспалительного характера, хромоте, а также последующем замедлении роста.

Макроскопически повреждение суставного хряща проявлялось образованием пу-

зырей, при разрушении которых обнаруживались трещины и эрозии. Микроскопически определялось расщепление и деструкция хрящевой ткани, при этом ее восстановление происходило путем замещения соединительной тканью, т.е. повреждение являлось необратимым. При электронной микроскопии выявлялись некротизация и сморщивание хондроцитов, разрушение основного вещества. Данных о состоянии эпифизарной пластинки (зоны роста) не приводится.

Таким образом, в суставной реакции на ФХ у экспериментальных животных главным является поражение хряща — токсическая хондропатия, а синовиальная оболочка при этом может оставаться интактной или инфильтрироваться мононуклеарами.

При однотипности макро- и микроскопических проявлений экспериментальная ХА отличалась целым рядом особенностей в зависимости от дозы ФХ, возраста и вида животных. Наиболее чувствительными к ФХ оказались щенки различных пород собак (прежде всего гончих), причем в определенный возрастной период — от 2 нед до 6 мес. Именно у собак артротоксический эффект развивался при использовании доз ФХ, близких к применяемым в педиатрической практике — 30 мг/кг, тогда как у крыс, кроликов и свиней — только при использовании доз, в 15–20 раз превышающих терапевтические дозы для человека. Мыши (самая мелкая экспериментальная модель с наибольшей скоростью элиминации ФХ) и мартышки (генетически наиболее близкая к человеку экспериментальная модель) оказались нечувствительными к артротоксическому действию ФХ.

Надо отметить, что ХА не развивалась в иммобилизованных суставах животных, что объясняется уменьшением поступления ФХ в структуры сустава, а ПФ, в отличие от других ФХ, вызывал поражение суставов (в том числе иммобилизованных) как у молодых, так и у зрелых животных.

ХА в клинической практике

Между тем клинические данные расходятся с экспериментальными. Так, ХА встречается и у взрослых (хотя и реже, чем у детей): например, на ЦФ соответственно у 0,05–0,6 и 1,3–2,4%. Это может быть связано с тем, что показаниями для назначения ФХ детям являются жизнеугрожающие инфекции, требующие более высоких, чем у взрослых больных, доз (в перерасчете на 1 кг массы тела) и большей продолжительности лечения. Кроме того, значительную часть детей (62%), у которых ФХ применяются по жизненным показаниям, составляют больные муковисцидозом (МВ), для которого характерна специфическая, так называемая муковисцидозная артропатия.

Описываются две формы артропатии, свойственные МВ. Муковисцидоз-ассоциированные артропатии (МВА) встречаются у 8,5% больных в любом возрасте, кроме младенческого. Для них характерно острое начало (вне связи с обострением бронхолегочного процесса) с вовлечением крупных и средних суставов верхних и нижних конечностей. В типичных случаях симптомы МВА продолжаются не дольше недели и спонтанно разрешаются, поэтому часто не требуют лечения. Но МВА может протекать и тяжело с нарушением двигательной активности, а у некоторых больных — с формированием эрозий хряща. В отдельных случаях боли в суставах сопровождаются лихорадкой и кожной сыпью. Вторая форма поражения костей и суставов при МВ (6%) — гипертрофическая легочная остеоартропатия с характерным проявлением в виде утолщения дистальных фаланг пальцев рук и ног по типу “барабанных палочек”. Наряду с этими стойкими, медленно формирующимися изменениями, при обострении бронхолегочного процесса могут возникать (преимущественно у взрослых) боль и припухлость в крупных суставах, что нередко требует, как и при МВА, назначения нестероидных противовоспалительных препаратов или даже преднизолона. Разви-

тие обеих форм артропатии отражает повышенную иммунологическую реактивность у больных МВ, которая сопровождает хроническую синегнойную инфекцию.

Следовательно, артритическая симптоматика связана, по-видимому, скорее с природой МВ, чем с применяемыми препаратами, и не является строго специфической для ФХ. Подтверждением этому является тот факт, что общая частота артропатий при приеме ФХ у детей за вычетом больных МВ оказывается близкой к таковой у взрослых — 0,06–0,1%. Известно также, что у 7–8% больных МВ артралгии возникают и при назначении антибиотиков других классов, например цефалоспоринов и аминогликозидов.

Второе несоответствие состоит в том, что ХА в клинике отмечается у детей только пубертатного возраста (преимущественно у девочек-подростков), учащаясь к 20-летнему возрасту, тогда как в эксперименте — у неполовозрелых животных (у крыс — только у самцов). Необходимо подчеркнуть, что значительный опыт применения ФХ (ЦФ и ПФ) у новорожденных (включая недоношенных) и грудных детей при длительности лечения до 49 дней и дозах 15–40 мг/кг/сут не выявил у них изменений со стороны костно-мышечной системы, как того можно было бы ожидать исходя из экспериментальных данных.

Наконец, ХА у детей, совпадая с экспериментальной ХА во внешних проявлениях — симметричное двустороннее поражение прежде всего опорных (голеностопных и коленных) суставов с болью, припухлостью, хромотой, ограничением движений, не совпадает с ней в главном: эти изменения преходящи, нестойки. ХА у детей полностью разрешается в сроки от 7 дней до 3 мес, т.е. в отличие от экспериментальной ХА не носит необратимого, инвалидизирующего характера. При этом приводятся данные о различной совокупной длительности сроков лечения — от 1 до 300 и даже

1000 дней со средней дозой ЦФ 32 мг/кг/сут (25,2–93,8 мг/кг/сут).

Есть и еще одно важное несовпадение – синовиальная жидкость (пунктат коленного сустава) на высоте ХА у детей, будучи стерильной, имела воспалительный характер, что позволило U. Schaad (1994 г.) называть ХА острым артритом.

Многочисленные специальные исследования (прижизненные и посмертные) подтвердили доброкачественный характер ХА у детей.

Так, при исследовании маркеров деградации коллагена – основы матрикса хряща (цитидин-диаминаза, аланин-диаминаза, гиалуроновая кислота, 6-гидроксипролин) не обнаружено разницы между группами детей, получавших и не получавших ФХ.

Методом, который позволяет прижизненно наилучшим образом оценить морфологию сустава, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Мониторинг возможного повреждения суставов с помощью МРТ в работе U. Schaad осуществлялось у 13 детей 6–13 лет, получавших ЦФ в дозе 30 мг/кг/сут в 2 приема на протяжении 3 мес и не имевших признаков ХА. МРТ левого коленного сустава проводилась до и после лечения, а также 4–6 и 15–21 мес спустя. При этом не было выявлено каких-либо патологических изменений в структурах сустава, а единственной находкой было статистически достоверное утолщение суставного хряща, которое автор не считает прямым действием ФХ, а связывает со скачком в росте, наблюдавшимся у детей в результате улучшения состояния при лечении. В этой же работе проводилось измерение роста у детей в течение 18 и 24 мес после применения ФХ. Исследование не выявило отклонений от нормы, что может косвенно свидетельствовать об отсутствии поражения ФХ зоны роста (эпифизарной пластинки).

МРТ-исследование, проведенное на высоте ХА у 6 детей пубертатного возраста, выявило у них только одно отклонение от

нормы – синовит (выпот и утолщение синовиальной оболочки).

Прямой ответ на вопрос о возможности повреждения ФХ покровного хряща у детей могли бы дать только морфологические исследования. Посмертное изучение структур коленного сустава (макроскопическое, при световой и электронной микроскопии) было проведено у нескольких больных МВ, имевших и не имевших при жизни ХА. Авторы не обнаружили никаких характерных признаков экспериментальной ХА – трещин и эрозий хряща, дезорганизации матрикса, снижения числа и сморщивания хондроцитов. Отмечался лишь неспецифический синовит со скудной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Данных о состоянии эпифизарной пластинки не приводилось.

Более обстоятельное морфологическое исследование провел С.Ю. Семькин (2002), осуществив макро- и микроскопическое, а также морфометрическое изучение структур коленного сустава (покровный хрящ, губчатая кость, зона роста, синовиальная оболочка) у 11 больных муковисцидозом в возрасте от 4 до 16 лет. Общая продолжительность применения ЦФ в суточной дозе 15–50 мг/кг достигала у них 216 дней (от 157 до 276). Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей, погибших в результате автомобильной травмы.

Было показано, что макроскопическая картина суставного хряща и зоны роста у больных МВ не отличается от таковой у практически здоровых детей. При гистологическом и морфометрическом исследовании в суставном хряще отмечалось увеличение количества хондроцитов нормальных размеров – гиперпластическая реакция.

Автором подчеркивается, что при макро- и микроскопическом сравнении аналогичных участков покровного хряща у детей дошкольного и школьного возраста, получавших один или несколько курсов ЦФ, различий не было выявлено. Таким образом, независимо от возраста ребенка и дли-

тельности применения ЦФ риска хондротоксического действия ФХ нет.

Отмечено автором и другое: 8 из 11 больных МВ умерли в результате далеко зашедшего легочного процесса на фоне очередного применения ЦФ или ПФ как последнего средства надежды. Тем самым у этих больных морфологически оценивались как бы острые и отсроченные (с учетом прежнего применения ФХ) возможные хондротоксические эффекты ФХ одновременно. Но никаких изменений в суставном хряще, которые напоминали бы экспериментальные — трещины, эрозии, дезорганизация межучточного вещества, участки склероза на месте прежних дефектов, не было выявлено.

Зона роста во всех случаях оставалась интактной.

У нескольких больных имелись гистологические признаки продуктивного синовита (утолщение синовиальной оболочки и смешанная гистио-плазмоцитарная клеточная инфильтрация), названного автором асимптоматическим, поскольку при жизни у этих больных не было признаков артрита.

Таким образом, показано, что фторхинолоны, являясь хондротоксическими у многих неполовозрелых лабораторных животных, не оказывают хондротоксического эффекта у детей ни при однократном, ни при повторном применении.

Рекомендуемая литература

Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии — за и против // Педиатрия. 1996. № 2. С. 76–84.

Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю. и др. Применение ципрофлоксацина у детей, больных муковисцидозом // Антибиотики и химиотерапия. 1997. Т. 42. № 6. С. 39–41.

Мохов О.И., Кривцова Д.А. Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М., 1997. С. 63–77.

Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у де-

тей с муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

Ball P. Ciprofloxacin: an overview of adverse experience // J. Antimicrob. Chemother. 1986. V. 18. Suppl. D. P. 187–193.

Chysky V., Hullmann R. How safe is ciprofloxacin in children? Worldwide experience based on compassionate use // Adv. Antimicrob. Antineopl. Chemother. 1992. V. 11. № 2. P. 277–287.

Dab I., Desmyttere S., Malfroot A. Repeated use of ciprofloxacin in a pediatric cystic fibrosis population // Adv. Antimicrob. Antineopl. Chemother. 1992. V. 11. № 2. P. 143–146.

Danisovicova A., Kremergova T., Belan S. Magnetic resonance imaging in diagnostic of potential arthropathogenicity in children receiving quinolones // Drugs. 1995. V. 49. Suppl. 2. P. 492–494.

Giammarellou H., Kolokyta E., Patrikka G. et al. Pharmacokinetics of the newer quinolones in pregnant and lactating women // Amer. J. Med. 1989. V. 87 (5A). P. 49–51.

Granier B. Use of fluoroquinolones in children. An overview // Adv. Antimicrob. Antineopl. Chemother. 1992. V. 11. № 2. P. 135–140.

Hill C., Cawley M. Practical Guideline for Cystic Fibrosis Cares. London, 1998. P. 95–97.

Kuhn R., Polmajor A., Kanga I. Tolerability of ciprofloxacin in pediatric patients with cystic fibrosis // Adv. Antimicrob. Antineopl. Chemother. 1992. V. 11. № 2. P. 269–271.

Lietman P. Fluoroquinolones toxicities // Drugs. 1995. V. 49. Suppl. 2. P. 159–163.

Schaad U. Use of the new quinolones in pediatrics // Isr. J. Med. Sci. 1994. V. 30. № 5–6. P. 463–469.

Schmidt M., Hoffmann K. The use quinolones in children — toxicological aspects // Adv. Antimicrob. Antineopl. Chemother. 1992. V. 11. № 2. P. 251–255.

Schroeder D. Potential quinolone-induced cartilage toxicity in children // Ann. Pharmacol. 1994. V. 29. P. 336–338.

Simon J., Guyot A. Pefloxacin: safety in man // J. Antimicrob. Chemother. 1990. V. 26. Suppl. B. P. 215–218.

Stahlmann R., Lode H. The Quinolones / Ed. by Andriole V. San Diego: Academic Press, 1998. P. 369–399.

Wilson A.P.R., Gruneberg R. Ciprofloxacin: 10 Years of Clinical Experience. Oxford: Maxim Medical, 1997. P. 187–201.