

ПРИМЕНЕНИЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ У ДЕТЕЙ

С. Постников, доктор медицинских наук, профессор,
РГМУ
E-mail: elinpharm@rambler.ru

Приводятся обзорные данные мировой и отечественной литературы, касающиеся применения фторхинолонов (ФХ) в 2 группах детей, больных муковисцидозом, и у иммунокомпрометированных больных. Многочисленными клиническими, лабораторными и постмортальными исследованиями, начиная с 1986 г. (год первого применения ФХ у детей), показано отсутствие хондротоксичности у этих препаратов, в том числе при использовании у новорожденных и грудных детей.

Ключевые слова: фторхинолоны, педиатрическая практика, суставной хрящ, хинолоновая артропатия.

Фторхинолоны (ФХ) — большая группа антимикробных препаратов из класса хинолонов, ингибиторов ДНК-гиразы. Термин «фторхинолоны» отражает 2 основные особенности химического строения этих препаратов: принадлежность к классу хинолонов и наличие в молекуле атома фтора. Препараты из группы ФХ (прежде всего — ципрофлоксацин — ЦФЛ, офлоксацин — ОФЛ и пефлоксацин — ПФЛ) были предложены для использования в клинической практике в 1978–1980 гг. и к концу XX века заняли одно из ведущих мест среди применяющихся у взрослых антимикробных препаратов широкого диапазона действия, показанных при многих инфекционных заболеваниях, в том числе генерализованных, — сепсисе, менингите, остеомиелите, брюшном тифе, муковисцидозе (МВ).

С начала 1980-х годов ФХ (ЦФЛ и ПФЛ) стали применяться в детской практике. Основными их характеристиками, которые привлекли внимание педиатров, явились:

- высокая активность против *Pseudomonas aeruginosa* и полирезистентных стафилококков;
- высокие концентрации в различных органах и биологических жидкостях и обусловленная этим возможность лечения инфекций практически любой локализации;
- наличие 2 одинаково эффективных лекарственных форм для энтерального и парентерального применения и связанная с этим возможность амбулаторного лечения и ступенчатой терапии, что более приемлемо для пациентов с психологической и экономической точек зрения;
- возможность двукратного приема;
- хорошая переносимость, продемонстрированная у взрослых.

Первым заболеванием, при котором ФХ (ЦФЛ — с 1984 г., ОФЛ — с 1986 г.) были успешно применены у детей, стал МВ. Это объясняется следующим:

- тяжесть состояния и продолжительность жизни этих больных определяют инфекции бронхолегочной системы;
- для больных МВ характерно инфицирование мультирезистентными штаммами (прежде всего — *P. aeruginosa*), поэтому, а также вследствие необходимости

пожизненного лечения они нуждаются в новых, более мощных антибиотиках;

- монофторхинолоны (МФХ) — практически единственные препараты для перорального приема, активные против *P. aeruginosa*;
- в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации МФХ, что чрезвычайно важно, если учесть внутрибронхиальное расположение возбудителей респираторной инфекции у больных МВ;
- ФХ напрямую снижают продукцию медиаторов воспаления МВ — цитокинов — и активность клеток воспаления — фагоцитов;
- отмечают, что продолжительность ремиссии после терапии ЦФЛ больных МВ в 2 раза больше, чем после применения аминогликозидов и антисинегнойных пенициллинов [2].

ВОЗ в 1990 г., а Британский центр муковисцидоза — в 1998 г. рекомендовали включить ЦФЛ в перечень средств лечения МВ.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОНОФТОРХИНОЛОНОВ

МФХ обычно хорошо переносятся; общая частота их побочных эффектов (ПЭ) колеблется, 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 МФХ [7]. Все ПЭ носят транзиторный характер и редко являются причиной отмены препарата (2,8%).

Наиболее часто (в 2–10% случаев) отмечаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта — нарушение аппетита, боли в животе, тошнота или рвота, запоры (диарея), отдельные случаи псевдомембранозного колита и дисбиоза (кандидоз), нарушение функции печени (повышение содержания трансаминаз и щелочной фосфатазы), на их долю приходится примерно половина всех ПЭ на фоне ФХ.

Реакции на применение ФХ центральной нервной системы в виде головной боли, бессонницы, кошмаров, изменения настроения, делирия, общей слабости, асептического менингита наблюдаются у 1–4,4% больных. МФХ (чаще ОФЛ) могут быть причиной повышенной возбудимости; очень редко (ЦФЛ — в 1,6% случаев, ОФЛ — в 1%, ПФЛ — в 0,9–2%) они вызывают судорожные реакции, главным образом — у лиц с судорожной готовностью или вследствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (теофиллин, имипенем, метронидазол, фенбуфен). Представляется, что механизм этих явлений заключается в противодействии ФХ связыванию с рецептором γ -аминомасляной кислоты [12].

Кожные реакции — сугубо местные (флебиты при внутривенном введении ЦФЛ, фотодерматоз) или как проявление аллергической настроенности организма (сыпь, зуд) — занимают 3-е место среди всех ПЭ [16].

При применении МФХ возможны (в 1,5–2% случаев) слабовыраженные изменения со стороны крови в виде эритролейкопении или, наоборот, лейкоцитоза с эозинофилией и повышением СОЭ, а также тромбоцитопения при высоких дозах препаратов и длительных курсах лечения.

Поражение костно-мышечной системы (1% случаев) проявляется миозитами, артралгиями, тендопатиями с разрывом сухожилий. Эти ПЭ связаны с возрастом и сочетанием МФХ с другими препаратами; так, они чаще наблюдаются

у пожилых мужчин с дисфункцией почек на фоне одновременного лечения ПФЛ и глюкокортикостероидами [15].

К числу редких ПЭ относится возможная пневмококочность МФХ (ЦФЛ и ОФЛ), выявленная *in vitro* на культурах клеток (лимфоциты и макрофаги) морских свинок и собак и имеющая дозозависимый характер [3].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

МФХ не рекомендуется назначать беременным из-за возможного поражения фетальных суставов, хотя подобного эффекта у традиционных экспериментальных животных (мыши и крысы) не наблюдалось [21].

Фармакокинетика ЦФЛ была изучена у 20 беременных женщин, у которых беременность была впоследствии прекращена в связи со значительной талассемией [13]. ЦФЛ вводили внутривенно по 200 мг через 12 ч. Концентрация ЦФЛ сохраняла стабильность на уровне 0,1 мг/л в период от 2 до 12 ч после введения, но в сыворотке крови снизилась с 0,3 до 0,01 мг/л [22]. Другим 10 беременным ЦФЛ вводили (внутривенно 200 мг 2 раза в течение 4–5 дней, затем – 500 мг 2 раза в течение 14 дней *per os*) в связи с мультирезистентной брюшнотифозной инфекцией. Ни у одного из родившихся детей не было каких-либо аномалий или признаков повреждения хряща. Berkovitch [цит. по 22] описал 10 женщин, у которых во время беременности применяли ЦФЛ (1 г в день в течение 8 дней) и 28 беременных, получавших норфлоксацин (800 мг в день 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 ЦФЛ в I триместре беременности без каких-либо последствий для плода.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ МОНОФТОРХИНОЛОНОВ ДЕТЬМИ

По совокупным международным данным (более 10 тыс. пролеченных ФХ детей), профиль безопасности ФХ у детей (по количеству и качеству всех нежелательных реакций) существенно не отличается от такового у взрослых: общее число ПЭ, например на фоне приема ЦФЛ, – 21,7 и 15,5% соответственно [9]. Важной особенностью ПЭ при приеме ФХ детьми является их преходящий характер, а также то, что они редко становятся причиной отмены препарата [19]. Однако до сих пор ограничения на применение ФХ у детей не сняты. Объясняется это возможностью повреждения ФХ суставного хряща, поскольку этот эффект был выявлен у неполовозрелых лабораторных животных (крысы, кролики, собаки) при токсикологических исследованиях.

Хинолоновая артропатия (ХА) развивается у экспериментальных животных в опорных суставах (чаще – коленных) и клинически проявляется их припухлостью с выпотом невоспалительного характера и хромотой, а также последующим замедлением роста. **Макроскопически** в суставном хряще обнаруживаются пузыри, при разрушении которых образуются трещины и эрозии. **Микроскопически** определяются расщепление и деструкция хрящевой ткани, причем восстановление последней происходит путем ее замещения соединительной тканью, т.е. повреждение необратимо. **Электронная микроскопия** выявляет некротизацию и сморщивание хондроцитов, разрушение основного вещества. Данных о состоянии эпифизарной пластинки (зона роста) не приводится.

При однотипности макро- и микроскопических проявлений экспериментальная ХА имеет ряд особенностей, обладая видо-, возраст-, и дозозависимым характером. Наиболее чувствительны к ФХ щенки собак разных пород (прежде всего – гончих), причем в определенный возрастной период – от 2 нед до 6 мес. Именно у собак артротоксический эффект развивается на фоне доз ФХ, близких к применяемым в педиатрической практике, – 30 мг/кг (10–50 мг/кг), тогда как у крыс, кроликов и свиней – только на фоне доз, значительно (в 15–20 раз) превышающих терапевтические для человека. Мыши (самая мелкая экспериментальная модель с наибольшей скоростью элиминации ФХ) и мартышки (генетически наиболее близкая к человеку экспериментальная модель) нечувствительны к артротоксическому действию ФХ. Следует отметить, что ХА не развивалась в иммобилизованных суставах животных, что объясняется уменьшением поступления ФХ в структуры сустава, а ПФЛ в отличие от других МФХ вызывал поражение суставов (в том числе иммобилизованных) как у молодых, так и у зрелых животных [14, 18]. Таким образом, главное в суставной реакции на ФХ у экспериментальных животных – поражение хряща – токсическая хондропатия, а синовиальная оболочка при этом может оставаться интактной или инфильтрироваться мононуклеарами.

Между тем клинические данные расходятся с экспериментальными [4]. Во-первых, ХА встречается и у взрослых, хотя реже, чем у детей: например, на фоне ЦФЛ – соответственно в 0,05–0,6 и 1,3–2,4% случаев. Эта разница объясняется [9] несколькими причинами:

- поводом для назначения ФХ детям являются жизнеугрожающие инфекции, при которых требуются более высокие, чем у взрослых (в перерасчете на 1 кг массы тела), дозы ФХ и большая продолжительность лечения;
- довольно часто (в 7–8% случаев) у больных МВ возникают артралгии при применении антибиотиков других классов, например цефалоспоринов, макролидов или аминогликозидов [11];
- значительная часть детей (62%), у которых ФХ применяются по жизненным показаниям, составляют больные МВ, для которого характерна собственная, так называемая муковисцидозная артропатия [8, 19].

Следовательно, артритическая симптоматика связана, скорее, с природой заболевания, чем с применяемыми препаратами, и таким образом не является, по-видимому, строго хинолонспецифической. Это подтверждается тем, что общая частота артропатий 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 при применении антибиотиков других классов, например цефалоспоринов и аминогликозидов [11].

Во-вторых, ХА в клинике встречается у детей только пубертатного возраста (преимущественно у девочек-подростков), учащаясь к 20 годам, тогда как в эксперименте – у неполовозрелых животных (на экспериментальной модели крыс – только у самцов). Необходимо подчеркнуть при этом, что довольно значительный опыт применения ФХ (ЦФЛ и ПФЛ) у новорожденных (включая недоношенных) и грудных детей при длительности лечения до 49 дней и дозах 15–40 мг/кг в день не выявил у них изменений со стороны костно-мышечной системы, хотя этого можно было ожидать, исходя из экспериментальных данных [1, 5].

В-третьих, и это главное: ХА у детей, совпадая с экспериментальной во внешних проявлениях (симметричное, билатеральное поражение прежде всего опорных – голеностопных и коленных – суставов: боль, припухлость, хромота, ограничение движений), отличается от нее основным: эти изменения преходящи, нестойки, полностью разрешаются в сроки от 7 дней до 3 мес, т.е. в отличие от экспериментальной ХА в клинике не носит необратимого, инвалидирующего характера и протекает как острый реактивный артрит. При этом приводятся данные [9] о различной длительности совокупных сроков лечения – от 1 до 300 и даже до 1000 дней со средней дозой ЦФЛ 32 мг/кг в день (25,2–93,8 мг/кг).

Есть и еще важное несоответствие: синовиальная жидкость (пунктат коленного сустава) на высоте ХА у детей, будучи стерильной, имеет воспалительный характер, что позволило [17] назвать ХА острым артритом.

Многочисленные специальные исследования (прижизненные и посмертные) подтвердили доброкачественный характер ХА у детей. Так, [11], исследуя маркеры деградации коллагена – основы матрикса хряща (цитидин диаминаза, аланин диаминаза, гиалуроновая кислота, 6-гидроксипролин) – не нашли разницы между группами детей, получавших и не получавших ФХ.

Наилучшим образом прижизненно оценить морфологию сустава позволяет ядерно-магнитный резонанс (ЯМР). В исследовании [17] осуществлялось ЯМР-мониторирование возможного повреждения суставов у 13 детей с МВ 6–13 лет, получавших ЦФЛ в дозе 30 мг/кг в 2 приема на протяжении 3 мес и не имевших признаков ХА. ЯМР левого коленного сустава проводился до и в конце лечения, а также спустя 4–6 и 15–21 мес. При этом каких-либо патологических изменений в структурах сустава не выявлено, а единственной находкой было статистически достоверное утолщение суставного хряща, которое автор объясняет не прямым действием ФХ, а скачком в росте, который наблюдался у детей в результате улучшения состояния на фоне лечения.

В этой же работе измеряли рост у 13 детей (средний возраст – 9,5 года) на основе индивидуального перцентилля 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).

По масса-ростовому индексу (фактическая масса тела равна идеальной для данного пола и возраста $\times 100\%$), а также годовой скорости роста оценивали физическое развитие 78 детей с МВ (1–17 лет), получавших ЦФЛ в суточной дозе 15–50 мг/кг в течение 3 и 5 лет [6]. Контрольную группу составили 20 больных МВ 1–15 лет, не получавших ЦФЛ. Показано, что параметры физического развития и главный его показатель – линейный рост – в основной и контрольной группах достоверно не различались.

ЯМР-исследование на высоте ХА у 6 детей пубертатного возраста [10, 22] выявило у них только 1 отклонение от нормы – синовит (выпот и утолщение синовиальной оболочки). Прямой ответ на вопрос о возможности поврежде-

дения ФХ покровного хряща у детей могли бы дать только морфологические исследования.

Посмертное изучение структур коленного сустава (макроскопия, световая и электронная микроскопия) проведено [10, 18] у нескольких больных МВ, имевших и не имевших при жизни ХА. Авторы не обнаружили признаков, характеризующих экспериментальную ХА: трещин и эрозий хряща, дезорганизацию матрикса, снижение числа хондроцитов и их сморщивание. Отмечался лишь неспецифический синовит со скудной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Данных о состоянии эпифизарной пластинки не приводится.

Более обстоятельное морфологическое исследование провел [6], осуществив макро- и микроскопическое, а также морфометрическое изучение структур коленного сустава (покровный хрящ, губчатая кость, зона роста, синовиальная оболочка) у 11 больных МВ 4–16 лет, не имевших при жизни проявлений ХА. Общая продолжительность применения ОФЛ в суточной дозе 15–50 мг/кг составила 216 дней (от 157 до 276). В контрольную группу вошли 10 практически здоровых детей, погибших в результате автотравмы. Показано, что макроскопическая картина суставного хряща и зоны роста у получавших ОФЛ не отличаются от таковых у практически здоровых детей. При гистологическом и морфометрическом исследовании в суставном хряще отмечалось увеличение количества хондроцитов нормальных размеров – гиперпластическая реакция.

Автор подчеркивает, что при макро- и микроскопическом сравнении аналогичных участков покровного хряща у больных дошкольного и школьного возраста, получавших 1 или несколько курсов ЦФЛ, различий не было выявлено, т.е. независимо от возраста ребенка и длительности применения ЦФЛ риск развития хондротоксичности отсутствует. Зона роста во всех случаях оставалась интактной.

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

Таким образом, показано, что ФХ, являясь хондротоксическими у многих неполовозрелых лабораторных животных, не оказывают подобного действия на детей ни при однократном, ни при повторном применении.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

USE AND SAFETY OF FLUOROQUINOLONES IN CHILDREN

Professor S. Postnikov, MD

Russian State Medical University

The paper gives the review data available in the world and Russian literature on the use of fluoroquinolones (FQ) in 2 groups of children:

1) patients with cystic fibrosis and 2) immunocompetent children. Numerous clinical, laboratory, and postmortem studies conducted since 1986 (the year of the first FQ use in children) have shown no chondrotoxicity of these drugs in them, including neonates and babies.

Key words: fluoroquinolones, pediatric practice, articular cartilage, quinolone arthropathy.