

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Качук М.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь*

"Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить" .

E.C. Lambert

Введение. В детской дерматологии с целью получения желательного терапевтического эффекта применяются многие лекарственные препараты. Однако, каждое лекарство таит в себе риск развития побочной реакции и может зависеть от фармакологических свойств препарата или быть проявлением аллергии. Главными требованиями, предъявляемыми ко всем лекарственным препаратам, являются эффективность и безопасность. Побочное действие лекарственных средств – нежелательные эффекты, возникающие при применении медикаментов в лечебных дозах. Нежелательные эффекты, вызываемые лекарственными средствами в дозах, превышающих терапевтические, рассматриваются как токсические. Побочные эффекты лекарственных средств могут быть обусловлены как специфической активностью препаратов, что связано с их химической природой, так и с особенностями реакции организма.

Особенностями применения лекарственных средств у детей являются зависимость дозирования препарата от возраста и массы тела ребенка, соблюдение адекватности пути введения препарата, физиологические и патологические особенности детского организма.

Аллергические реакции у детей встречаются в 3 раза чаще, чем у взрослых. Побочные реакции служат причиной прекращения терапии у 50% пациентов, а в трети случаев требуют лечения [3]. С увеличением количества одновременно применяемых лекарств частота развития побочных реакций возрастает. Кроме того, их риск растет при использовании нелецензированных и назначаемых не по строгим показаниям (off label) лекарств. В детском возрасте чаще, чем у взрослых, встречаются аллергические реакции и реакции, связанные с превышением дозировки. У детей, особенно раннего возраста, всегда следует учитывать количество лекарства, не допуская его применения выше рекомендуемой суточной дозы [2].

Различают побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. По механизмам своего развития аллергия на лекарства не отличается от аллергии на прочие чужеродные для организма вещества. Большинство лекарственных препаратов не относятся к истинным аллергенам, а являются гаптенами – веществами, приобретающими

антигенные свойства только после соединения с белками сыворотки крови или тканей, в результате чего появляются антитела, составляющие основу лекарственной аллергии и при повторном поступлении антигена образуются комплексы антиген-антитело, запускающий каскад реакций. Аллергическую реакцию могут вызвать любые препараты, в том числе противоаллергические средства и глюкокортикостероиды.

Значительный риск побочных явлений лекарственной терапии у новорожденных (особенно недоношенных) связан с незрелостью ферментных систем и механизмов биотрансформации и выведения лекарств. В первую очередь это касается незрелости микросомального механизма печеночных клеток. Основные компоненты монооксидазных систем (цитохром Р-450, NADPH-оксидаза, цитохром-С-редуктаза) содержатся в печеночных клетках новорожденных в значительно меньшем количестве, чем у взрослых. У новорожденных почечный клиренс лекарственных средств снижен, что делает необходимым уменьшение дозировок, как правило, за счет уменьшения кратности введения препаратов. Также важное значение имеет способность лекарственного препарата связываться с белками крови. Лекарственные препараты, имеющие высокое сродство с протеинами (сульфаниламиды, цефтриаксон), способны существенно повышать концентрацию свободного билирубина в крови ребенка и способствовать развитию ядерной желтухи [3].

Антибиотики вызывают три типа осложнений: биологические, аллергические и токсические. К биологическим осложнениям относятся: дисбактериоз, вторичные инфекции, подавление синтеза витаминов микрофлорой кишечника, подавление иммунитета. Аллергические реакции наиболее часто возникают в ответ на введение пенициллинов, а также и других антибиотиков, спустя 9-11 дней от начала введения. Поэтому детям не следует назначать антибиотики дольше этого срока. При повторном введении эти реакции могут возникнуть раньше, а иногда немедленно. Токсические реакции вызывают почти все антибиотики.

Сульфаниламидные препараты вызывают преимущественно аллергические осложнения при любых способах применения (особенно при наружном). Кроме того, они могут влиять на функцию почек из-за образования ацетилированных метаболитов, нерастворимых в воде и выпадающих в осадок в просвете канальцев.

Антигистаминные средства, особенно димедрол, часто вызывают аллергические реакции. Димедрол мы не рекомендуем применять у детей, так как часто развивается угнетение нервной системы, на фоне которого появляются тремор, дискоординированные насильственные движения, нарушения ритма сердечных сокращений.

В детском возрасте не рекомендуется применять целый ряд нестероидных противовоспалительных препаратов. Ацетилсалициловая кислота может вызвать синдром Рея, летальность при котором составляет более 30% (у детей до 5 лет – около 50%). Анальгин (метамизол) способен привести к анафилактическому шоку, агранулоцитозу, коллаптоидному

состоянию. Нимесулид, часто применяемый в педиатрической практике, гепатотоксичен (вызывает повышение трансаминаз у 0,5% пациентов), поэтому у детей не разрешен к применению практически ни в одной из стран за пределами СНГ [6]. Необходимо помнить о биологическом влиянии жаропонижающих средств и антибиотиков на развитие иммунной системы ребенка, так как механизм их действия связан с подавлением продукции γ -интерферона, ТНФ- α и других цитокинов, характерных для Th-1 иммунного ответа [4].

Современная тенденция к полипрагмазии увеличивает риск развития побочных реакций. В дерматологической детской практике часто необоснованно используются гепатопротекторы, ноотропы, биопрепараты, витамины, иммуномодуляторы, общеукрепляющие, стимулирующие средства.

Лекарственные препараты, нанесенные на кожу, могут проникать через нее в системный кровоток и влиять на состояние всего организма. Особенно легко они всасываются на поврежденных участках кожи в связи с нарушением ее барьерной функции.

Прошло более 50 лет с момента присуждения Нобелевской премии Hench, Kendall и Reichstein за внедрение глюкокортикостероидных гормонов в клиническую практику. Высокая эффективность, мощное противовоспалительное действие, выраженная иммуномодулирующая активность сделали эту группу препаратов одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств. Вместе с тем в детском возрасте следует с осторожностью применять такие топические глюкокортикоиды как триамцинолона ацетонид (входящий в состав фторокорта, полькортолона), флуоцинолона ацетонид (входящий в состав флуцинара, синафлана), флуметазона пивалат (входящий в состав лориндена, локакартена). При многократном длительном нанесении на кожу данные препараты вызывают у детей ряд нежелательных последствий, на которые дерматолог может не обратить внимание. К местным побочным эффектам относятся: атрофия кожи, стрии, телеангиоэктазии, периоральный дерматит, стероидные угри, гипертрихоз, активация вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, нарушение трофики кожи, задержка регенерации, геморрагическая пурпура, реактивный дерматит, ахромия, развитие фотосенсибилизации, «синдром отмены». Системные эффекты могут возникнуть лишь при очень длительном применении топических глюкокортикостероидов на больших участках кожного покрова. Кроме того, длительное использование кортикостероидов при нанесении на кожу нередко приводит к угнетению секреции собственных кортикостероидов, что выявляется при определении их в плазме крови.

Наружное использование некоторых препаратов может вызвать местную сенсибилизацию. Это относится к антисептикам, антибиотикам, сульфаниламидным препаратам, противовоспалительным (стероидным и нестероидным) и местным анестетикам, а также к консервантам [1, 5].

Цель: оценить частоту и характер побочных эффектов наиболее часто применяемых лекарственных средств для лечения дерматозов у детей.

Материалы и методы. Нами проведен анализ структуры побочных эффектов лекарственных средств у 56 детей (22 мальчика, 34 девочки) в возрасте от 1 года до 17 лет ($9,3 \pm 3,2$), страдающих дерматозами с хроническим течением. Структура дерматологической патологии пациентов, включенных в исследование: атопический дерматит – у 15 пациентов (26,8%), псориаз – у 11 (19,6%), очаговая алопеция – у 4 (7,1%), акне – у 13 (23,2%), склеродермия – у 8 (14,3%), витилиго – у 5 (8,9%).

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. При анализе анамнестических данных мы установили, что 37,5% (n=21) детей находились на искусственном вскармливании с рождения или отлучены от груди в первые 2 месяца после рождения. Аллергические заболевания у ближайших родственников (I-II степени родства), включенных в исследование детей, встречались в 23,2%. Из числа медицинских препаратов наиболее часто назначались: антигистаминные средства (в 67,9% случаев), антибиотики (в 37,5% случаев), витамины (в 53,6% случаев), биогенные стимуляторы (в 10,7% случаев), ферменты (в 25,0% случаев), энтеросорбенты (в 46,4% случаев) и гепатопротекторы (в 14,3% случаев). В числе препаратов для наружного применения использовались: анилиновые красители (в 39,3% случаев), топические антибиотики (в 16,1%), комбинации кортикостероид + салициловая кислота (в 26,8% случаев), комбинации кортикостероид + антибиотик (в 23,2% случаев), ингибиторы кальциневрина (в 12,5% случаев) и кольд-крем (в 37,5% случаев). Срок применения указанных лекарственных препаратов составил от 7 до 45 дней (Me=14 дней).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастные группы	Число больных		Всего	
	мальчики	девочки	n, абс.	%
Ранний детский (0-3 года)	3	3	6	10,7%
Дошкольный (4-7 лет)	7	8	15	26,8%
Младший школьный (8-11 лет)	5	7	12	21,4%
Подростковый (12-17 лет)	7	16	23	41,1%

В результате проводимой терапии побочные эффекты развились у 12 пациентов (21,4%), включенных в исследование.

Изучение частоты побочных эффектов в зависимости от возраста и пола выявило преобладание данных реакций в возрастной группе 8-11 лет (58%), кроме того на долю девочек приходится 66,7%, а на долю мальчиков – 33,3% от всех видов зарегистрированных побочных реакций. В возрастной группе от 1 года до 3 лет побочных действий лекарств нами зарегистрировано не было, что может быть обусловлено более тщательным

контролем за обоснованностью назначения лекарственных средств и низкой частотой полипрагмазии.

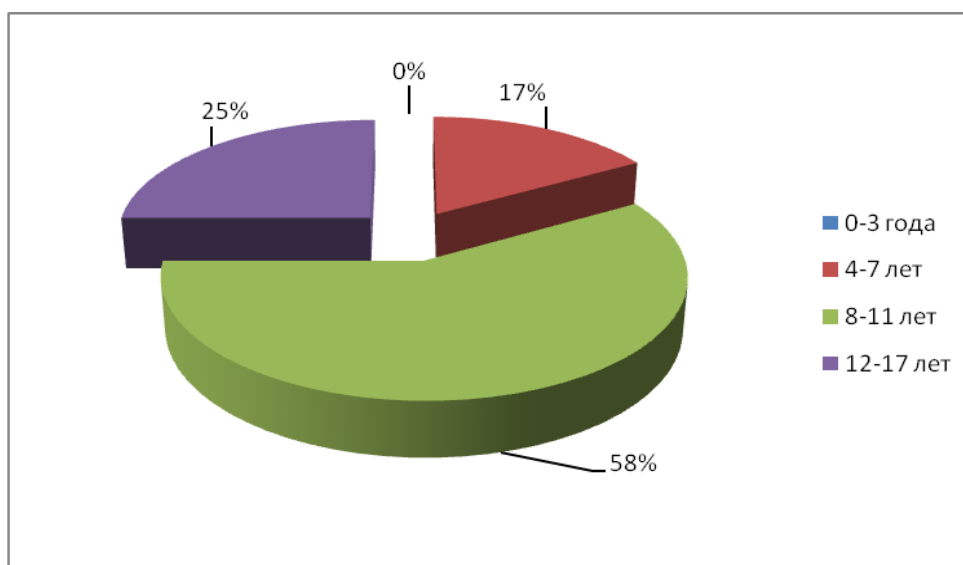


Рисунок 1. Частота побочных реакций в возрастных группах.

Среди лекарственных средств чаще всего побочные эффекты были обусловлены антибиотиками, реже – другими препаратами (таблица 2).

Таблица 2. Группы лекарственных средств, вызвавших побочные реакции

Лекарственные средства, вызвавшие побочные эффекты	Число больных	
	n, абс.	%
Антибиотики	5	41,7
Витамины	2	16,7
Антигистаминные препараты	1	8,3
Топические антибиотики	2	16,7
Комбинированные топические средства	2	16,7

Из побочных эффектов преобладали аллергические реакции и диспепсические расстройства (рисунок 2). Кроме того у 4 пациентов наблюдалось сочетание нежелательных реакций.

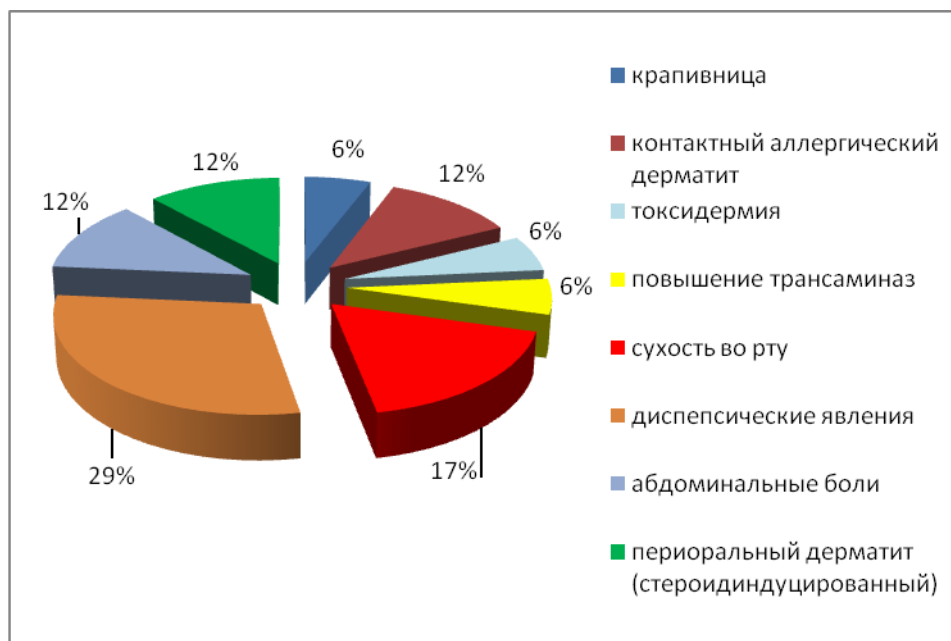


Рисунок 2. Структура побочных реакций.

Выводы. Таким образом, при назначении детям любого лекарственного препарата необходимо быть осведомленным не только о его положительном терапевтическом влиянии, но и его возможных нежелательных эффектах. Снизить частоту побочных реакций лекарственных средств у детей позволит преодоление полипрагмазии, назначение медикаментов по строгим показаниям и сокращение использования лекарств за пределами утвержденных для них показаний.

Литература.

1. Buck, M.L. Recent revisions in drug labeling for children / M.L. Buck // *Pediatr. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 10(3). – P. 1-5.
2. Conroy, S. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries / S. Conroy [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 79-82.
3. Cutroneo, P.M., Arcoraci V., Cucinotta G. et al. Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance study in Sicily // *Recent. Prog. Med.* – 1998. – Vol. 89(6). – P. 290-295.
4. Gonzalez-Martin, G. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study / G. Gonzalez-Martin, C.M. Caroca, E. Paris // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 36 (10). – P.530-533.
5. Holdsworth, M.T. Pediatric drug research: the road less traveled / M.T. Holdsworth // *Ann Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37. – P. 586-591.
6. Merlani, G. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide / G. Merlani [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 57. – P. 321-326.

