

ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

И.Л. Чащина, врач отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБУ
«Научный центр здоровья детей» РАМН, к. м. н.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, неправильное применение, эффективность лечения
Keywords: antibiotic treatment, improper use, efficiency of treatment

Возможность применения антибактериальной терапии в современной врачебной практике играет колоссальную роль в прогнозировании исходов и профилактике инфекционных заболеваний, составляющих около 80% болезней детского возраста.

Выбор препаратов в идеале определяется предполагаемым этиологическим фактором, тяжестью заболевания и возрастом пациента, знанием общей и региональной устойчивости микроорганизмов, осведомленностью современными международными рекомендациями (гайдлайнами). На деле же все сводится к уровню информированности доктора о препаратах в местной аптечной сети, личными предпочтениями (которые могут быть весьма устойчивыми на протяжении длительного времени) и, в лучшем случае, удобством применения различных форм лекарственных средств. Важно помнить, что антибиотики эффективны только при бактериальных инфекциях, их назначение при ОРВИ и ОКИ (острых кишечных инфекциях) повышает риск возникновения побочных явлений и способствует росту устойчивости флоры. В настоящее время накоплено достаточно доказательств того, что использование антибиотиков в раннем детском возрасте может нарушать нормаль-

ный микробный баланс в кишечнике и других органах, влияя на возникновение у ребенка практически пожизненных проблем со здоровьем, включая воспалительные заболевания кишечника, ожирение, экзему и бронхиальную астму [1].

Как известно, антибиотики избирательно угнетают жизнедеятельность отдельных микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток макроорганизма. Спектр активности тесно связан с избирательным действием антибиотиков на определенных возбудителей. Деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия представляется условным и подвергается критике в связи с отсутствием критерии для такого деления. Представление о большей надежности препаратов широкого спектра деятельности ошибочно, так же как и стремление применять препараты с узким спектром для уменьшения развития резистентности. Выбор препарата диктует знание природной и приобретенной резистентности

к антибиотикам. Приобретенная резистентность у пневмококков, стафилококков и энтеробактерий делает назначение тетрациклинов в современном мире нецелесообразным. Цефалоспорины III поколения, позиционируемые как препараты широкого спектра активности, не действуют на MRSA, большинство анаэробов, энтерококки, листерии, атипичные возбудители, следовательно, не должны назначаться при подозрении на инфекции, вызываемые вышеперечисленными агентами.

В современной практике целесообразно рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности по органной локализации инфекционного процесса. Так, назначение нитрофурантоина целесообразно при неосложненном цистите и недопустимо в качестве монотерапии пиелонефрита, так как препарат не создает терапевтической концентраций в паренхиме почек [2].

Современные антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. В России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число зарегистрированных препаратов приближается к 200. И это без учета дженериков! Все антибиотики, независимо от химической структуры и механизма действия, объединяются по ряду качеств. Активность антибиотиков не является постоянной величиной, снижается со временем, что ведет к формированию лекарственной устойчивости. Антибиотикорезистентность – неизбежное биологическое явление, предотвратить которую практически невозможно. Борьба с ней в настоящее время приобрела глобальные масштабы. Антибиотикорезистентные штаммы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для других людей, несмотря на разделение во времени и пространстве. В детской популяции распространено вегетирование (носительство) стрептококков (пневмококки в детских домах до 86%, детских садах до 72%), стафи-

лококков (золотистый стафилококк среди детей 4–6 лет от 30 до 50%), гемофильной в-палочки (около 40% в детских коллективах). Выделение из верхних дыхательных путей детей-носителей этих микроорганизмов даже на фоне ОРЗ не является поводом для назначения курса антибиотика. Врач должен убедиться в течении у ребенка бактериальной инфекции на основании таких маркеров, как лейкоцитоз, рентгенологические изменения, отоскопическая картина. Если антибиотик был назначен до получения результатов обследования, его необходимо отменить сразу же, как только станет ясно, что ребенок переносит вирусную инфекцию. Заявления о необходимости продолжения 5–7-дневного курса необоснованной антибактериальной терапии с целью предупреждения дальнейшей резистентности ошибочно.

Говоря об обоснованности антибактериальной терапии в педиатрической практике, необходимо упомянуть о лечении диареи, которое может быть синдромальным или этиотропным. Этиотропная терапия предполагает проведение своевременного адекватного микробиологического исследования. Антимикробные препараты показаны при подозрении на инвазивные энтероколиты (кровянистые диареи), вызванные *Shigella spp.*, *Salmonella typhi* и *Vibrio cholerae*. Возрастание антибиотикорезистентности осложняет лечение этих инфекций. Частота микробных диарей для Европы составляет около 10%. Основой водянистой диареи является невоспалительный процесс, возникающий вследствие нарушения всасывания и увеличения секреции жидкости в тонкой кишке. Частыми возбудителями водянистой диареи являются токсинпродуцирующие микроорганизмы (*V.cholerae*, энтеротоксигенные штаммы *E.coli*), вирусы (рота-, энtero-, астро- и калицивирусы). Основной подход к лечению водянистой диареи – назначение регидратационных растворов (внутрь, а в тяжелых случаях внутривенно), что компенсирует потерю жидкости и предотвращает развитие дегидратации [3]. В подавляю-



щем большинстве случаев терапия водянистой диареи у детей в России включает назначение нифуроксазида. Оральная супензия рекомендуется к применению у детей старше 1 месяца. В 2000 г. была одобрена формулировка показаний для оральной супензии, согласно которой возможно использование данной лекарственной формы в качестве добавки к регидратационной терапии. В 2003 г. после переоценки соотношения польза/риск от применения нифуроксазида и длительных дискуссий между производителями и Французским медицинским агентством (FMA), использование оральной супензии во Франции было ограничено и запрещено у детей младше 2 лет. Однако, учитывая этиологию водянистых диарей, наилучшим подходом должно быть прекращение назначения нифуроксазида вообще [4].

В последнее десятилетие отмечается распространение в ряде стран пенициллинорезистентных пневмококков, а также штаммов, устойчивых к макролидным антибиотикам и ко-тримоксазолу. При этом в некоторых регионах резистентность к макролидам превалирует над устойчивостью к пенициллину (Р.С. Козлов, 2004 г.). Это результат широкого применения перечисленных выше

противомикробных средств при нетяжелых инфекциях верхних дыхательных путей и лор-органов. Среди пациентов, поступающих в стационар в связи с тяжелым течением ОРЗ, гнойными отитами и пневмониями, абсолютное большинство составляют больные, получающие или получившие недавно макролиды (около 70%, по данным диагностического отделения ФГБУ «НЦЗД» РАМН, 2013).

Антибиотики подразделяются на группы и классы. Но это не позволяет рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Различие между препаратами одного поколения всего на одну молекулу может приводить к существенным различиям. Так, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон. Поэтому даже при получении *in vitro* чувствительности синегнойной палочки к цефотаксиму или цефтриаксону эти препараты не следует применять для лечения данной инфекции, так как результаты *in vivo* свидетельствуют о высокой частоте неэффективности. Цефазолин (цефалоспорин I поколения) нельзя применять при лечении бактериального менингита вследствие плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер.

Выделение бактерицидных и бактериостатических антибиотиков также имеет значение, особенно у иммунодефицитных пациентов, когда действие антибиотика должно быть строго бактерицидным. При этом бактерицидность или бактериостатичность может быть дозозависимым свойством. Из фармакокинетических характеристик наиболее важными при выборе препарата являются период полувыведения и биодоступность (для препаратов для приема внутрь).

Монотерапия препаратами узкого спектра действия должна применяться в первую очередь в амбулаторной практике. На деле же врачу в стационаре часто приходится сталкиваться с лечением больного, получившего еще на догоспитальном этапе терапию препаратом 2-го выбора. При этом назначение антибактериального препарата вообще может оказаться неоправданным, например при вирусных тонзиллофарингитах.

Выбор дозы препарата – еще одна трудно-разрешимая проблема в современной практике врача. Опираясь на предлагаемые современные международные руководства по терапии не всегда оправданно из-за различий в спектре чувствительности микроорганизмов и предшествующих ранее «медикаментозных предпочтений» конкретной страны. Отечественные методические рекомендации также не всегда составляются с учетом региональных различий. Заявленные же производителем дозы antimикробных средств не учитывают степень проницаемости препарата в различные органы и ткани, что на деле снижает эффективность лечения и приводит к развитию рецидивов. Это относится в первую очередь к терапии мочевых инфекций и гнойных отитов.

В педиатрии основным путем введения antimикробного препарата считается оральный, как наименее травматичный. Предпочтения отдаются препаратам без сахара и красителей, вызывающих аллергические реакции. Более точно дозируются растворимые гранулы и диспергируемые таблетки. Недопустимо использование в качестве мерных объемов столовых принадлежностей, так как чайные ложки не всегда вмещают 5 мл. При необходимости начать терапию парентерально в условиях стационара предпочтение следует отдавать внутривенному введению через периферический катетер, особенно при большой кратности введения. После достижения положительного клинического эффекта (для большинства случаев таким критерием является снижение температуры без действия антипиретиков) следует переходить

на оральный прием (ступенчатый метод). В амбулаторной практике парентеральный путь введения не должен рассматриваться, так как современные оральные формы противомикробных средств по своей биодоступности не уступают инъекционным формам. Необходимость же парентерального введения антибиотика указывает на тяжесть состояния пациента, что является показанием к госпитализации.

Пиелонефрит традиционно считается поводом для назначения длительной парентеральной противомикробной терапии. При проведении французскими исследователями проспективного рандомизированного многоцентрового исследования по сравнению короткого (3 дня) и длительного (8 дней) курса цефтриаксона в лечении острого пиелонефрита у детей на формирование рубцов в паренхиме почек было показано, что частота возникновения этих изменений не зависит от длительности парентеральной терапии. При проведении множественного анализа было показано, что фактором риска образования рубцовых изменений в почках является наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, причем высокой, III степени [5].

При сравнении двух схем лечения пиелонефритов (ступенчатой, включающей инициацию терапии парентерально с последующим переходом на оральный прием, и прием антибиотика только внутрь на протяжении всего курса) была доказана одинаковая эффективность по отдаленным результатам [6].

Кратность введения, как и доза, должна обеспечивать бактерицидное действие препарата в месте его приложения. Еще в начале 80-х годов прошлого века было клинически доказано, что повышение разовой дозы антибиотика сопровождается усилением перехода его в ткани [7]. Для пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и карбопенемов рекомендуемая суточная доза при 2-кратном введении создает в тканях концентрацию выше минимальной подавляющей

(МПК) в течение времени, достаточного для получения клинического и бактериологического эффекта. Аминогликозиды, метронидазол и фторхинолоны, с учетом зависимости их бактерицидности и постантбиотического эффекта от пиковой концентрации, рекомендовано вводить 2 и даже 1 раз в сутки. Это оправдано и с точки зрения безопасности, токсичность (ототосичность) зависит от средней концентрации. Раз в сутки вводятся также азитромицин, цефтриаксон и рифампицин. Только при сепсисе важно создание постоянной концентрации антибиотика в крови, что подразумевает 4-кратное введение препарата.

Оптимальная длительность терапии для большинства инфекционных процессов была определена экспериментально, определяется временем, необходимым для полной элиминации возбудителя или его инактивацией. Обычно при острых процессах прием антибиотика продолжается еще минимум 2 дня после нормализации температуры и лабораторных показателей. При этом надо учесть, что полное купирование клинических проявлений может быть отсроченным, что не связано с пролонгацией микробного воспаления (например, гиперпродукция слизи в верхних дыхательных путях, рентгенологические изменения после перенесенной пневмонии). Параклинические признаки воспаления определяют длительность терапии при хронических воспалительных процессах (цилиарная дискинезия, муковисцидоз, хронический бронхит, хронический пиелонефрит на фоне порока развития или пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени, рецидивирующие воспаления среднего уха на фоне нарушения целостности барабанной перепонки). Сепсис, эндокардит, абсцессы внутренних органов рекомендовано лечить длительными курсами, с захватом периода полного клинического выздоровления для полной ликвидации очага и предотвращения рецидива.

В Кокрановском исследовании по сравнению эффективности коротких и стандартных

курсов антибактериальной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 5 лет было показано, что 3-дневные курсы антибактериальной терапии так же эффективны, как и большая продолжительность лечения [8].

В другом Кокрановском исследовании было показано, что 3-6-дневные курсы антибактериальной терапии являются сопоставимыми со стандартной 10-дневной продолжительностью лечения пенициллином детей с острым фарингитом, вызванным *S. pyogenes*. В странах с низкой распространенностью ревматической лихорадки короткие курсы лечения БГСА-фарингита у детей являются эффективными и безопасными. В то же время это не должно переноситься на регионы с высокой распространенностью ревматизма и широким носительством пиогенного стрептококка (например, в Чеченской Республике) [9].

В заключение хочется напомнить, что абсолютное большинство обращений к педиатру за врачебной помощью обусловлено все же острыми вирусными инфекциями, среди которых инфекции верхних дыхательных путей преобладают. Показания к началу антибактериальной терапии у таких больных известны. Назначение противомикробного препарата с профилактической целью пациенту без отягощенного преморбидного фона недопустимо. Врач должен помнить о том, что любое назначение антибактериальной терапии у ребенка должно быть оправдано. В этом должны помочь лабораторные анализы, экспресс-тестовые системы на определение некоторых возбудителей, умение доктора пользоваться отоскопом с правильной интерпретацией отоскопической картины. Автор отдает себе отчет о невозможности быстрого получения результатов клинических исследований в амбулаторной практике, в условиях же круглосуточного стационара это должно быть нормой. 

Список литературы находится в редакции.