

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. Зубков¹, кандидат медицинских наук,
И. Рюмина¹, доктор медицинских наук,
В. Шухов², доктор медицинских наук, профессор
¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Минздрава России, ²МГМСУ,
Москва
E-mail: victor.zubkov@mail.ru

Обсуждается проблема рациональной антибактериальной терапии инфекционных болезней в педиатрической и неонатологической практике. Представлены принципы рациональной антибиотикотерапии, обоснованные практикой доказательной медицины. Авторы обращают особое внимание на возможность врачебных ошибок при фармакотерапии в педиатрии, причины их возникновения, пути преодоления.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, антибактериальная терапия, новорожденный, ребенок.

Антибиотики принадлежат к числу лекарственных средств, наиболее часто назначаемых новорожденным. Безусловное показание к назначению антибактериальной терапии новорожденным – инфекционно-воспалительный процесс любой степени тяжести (включая и ограниченные локализованные процессы типа конъюнктивитов, пиодермии и др.). Однако назначение антибиотиков требует определенной дисциплины – следует строго соблюдать принципы рациональной антибактериальной терапии [22], исходя из знаний не только микробиологии, но и клинической педиатрической фармакологии, учитывая особенно-сти всасывания препаратов, их распределения, накопления в тканях, их элиминации у новорожденных, связанные с выделительной функцией печени и почек, состоянием всех органов и систем, влияющих на фармакокинетику антибактериальных препаратов.

Антибиотики и связанная с ними высокая вероятность появления нежелательных реакций занимают особое место в фармакотерапии, на что указывает ряд исследований, посвященных анализу причин и следствий ошибок в клинической практике [13, 16]. При этом обращают внимание не только на высокую частоту таких случаев, но и на большие расходы, связанные с дальнейшим ведением пациента [21]. Отметим, однако, что исследований, раскрывающих причины нерациональной антибиотикотерапии – необоснованного ее назначения или использования препаратов, неадекватных возбудителю, крайне мало [3, 5, 6, 9, 12, 15]. Избыточное назначение антибактериальных препаратов новорожденным в акушерских стационарах связано с трудностями идентификации возбудителя, неспецифичностью клинических признаков воспалительного процесса, что влечет за собой гипердиагностику внутриутробных инфекций, с отсутствием четких диагностических критериев, смешиванием понятий «инфицирование» и «инфекция», а также с желанием скрыть случаи

госпитальной инфекции, возникновение которой нередко чревато административными мерами [14]. Помимо нежелательных реакций у конкретного пациента, нерациональное использование антибиотиков достаточно быстро приводит к формированию лекарственно-резистентных внутрибольничных штаммов.

Отечественные специалисты, анализирующие использование антибактериальных препаратов в клинической практике, выделяют следующие ошибки, допускаемые при их назначении: стратегические – планирование антибактериальной терапии без учета региональных тенденций резистентности возбудителей; тактические – необоснованное назначение, неправильный выбор препарата, неадекватный режим дозирования, необоснованная или нерациональная комбинация препаратов, необоснованная продолжительность, неверные критерии эффективности лечения [5]. На наш взгляд, этих ошибок, особенно в неонатологической практике, гораздо больше.

Путем ретроспективного анализа медицинской документации нами верифицированы диагнозы инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) у новорожденных, оценены адекватность антибактериальной терапии в лечебных учреждениях разных уровней, в 8 регионах России и в 1 – Казахстана в период с 2007 по 2010 г. (см. таблицу), а также соблюдение декларируемых принципов антибактериальной терапии.

Было проведено анкетирование врачей разных специальностей педиатрического профиля с целью определения применяемых ими стратегии и тактики антибактериальной терапии. Оценивали стартовую эмпирическую антибактериальную терапию, ее адекватность тяжести заболевания, продолжительность, последующие курсы, группы антибиотиков и их сочетание, причины смены антибактериальной терапии, дозы [11, 17].

При анализе назначения антибактериальной терапии учитывали:

- наличие доказанной клинической эффективности препарата при данной нозологической форме; специфичность действия, т.е. соответствие антимикробного спектра активности химиотерапевтического агента активности предполагаемого/идентифицированного возбудителя инфекционного процесса;
- сведения о существующей микробной резистентности;
- особенности возрастной фармакокинетики и фармакодинамики;
- безопасность (нежелательные побочные эффекты, реакции лекарственного взаимодействия);
- приемлемость выбранного способа лечения (адекватная лекарственная форма и способ введения);
- назначение препаратов не по показаниям (*off label*);
- стоимость/затратная эффективность курсового лечения.

При оценке терапии опирались на инструкции по применению препарата, формулярную информацию и клинические рекомендации ВОЗ, руководства по антибактериальной терапии [17], Национальное руководство по неонатологии [10].

В исследование были включены истории болезни 752 новорожденных (из общей группы в 1144 ребенка), в историях болезни которых в качестве окончательного диагноза было указано то или иное ИВЗ и которые получили антибактериальную терапию. Один курс антибиоти-

ков получили 420 (55,8%) детей, 332 (44%) – от 2 до 4 курсов. Чаще всего (у 320–42,5% детей) в качестве стартового курса антибактериальной терапии использовали сочетанные препараты из группы аминогликозидов и цефалоспоринов III поколения. Из аминогликозидов чаще применяли амикацин (31,9%), нетилмицин (26,4%), гентамицин (13,1%). Из цефалоспоринов в подавляющем большинстве случаев назначали антибиотики III поколения – цефтриаксон (26,5%), цефоперазон+сульбактам (13,2%), цефотаксим (9%), цефтазидим (2,9%). Сочетание препаратов пенициллинового ряда и аминогликозидов применено у 25,9% пациентов. Комбинации гликопептидов с аминогликозидами, цефалоспоринами, оксазолидинонами в среднем назначали в 0,5–1,5% случаев. Курс антибиотикотерапии до 7 дней использовали у 16,6% детей, >7 дней – у 42,5%; максимальная продолжительность курса составила 13 дней. В 10% случаев при тяжелом течении пневмонии назначали комбинацию фторхинолонов, карбапенемов и оксазолидонов, несмотря на отсутствие официального разрешения Фармакологического комитета Минздрава России на использование этих препаратов у детей раннего возраста. Основным показанием к назначению фторхинолонов и карбапенемов была неэффективность лечения бактериальной инфекции у новорожденных в тяжелом состоянии антибиотиками других фармакологических групп.

Анализ медицинской документации позволил установить:

- ошибки в выборе лекарственных средств в связи с незнанием торговых и международных непатентованных названий;
- назначение препаратов одной группы;
- отсутствие адекватного контроля качества диагностики (выделение возбудителя), включая контроль за соблюдением сроков микробиологического исследования, а также отсутствие микробиологического мониторинга вообще;
- неадекватный режим введения, включая выбор соответствующей лекарственной формы, обеспечение правил разведения лекарственного препарата;
- использование препарата без учета официально принятых показаний (включая использование нереконмендованной дозы, незарегистрированного метода введения, игнорирование возрастных ограничений, противопоказаний и т. д.);
- нарушение режима лечения (включая несвоевременное введение препаратов, несоблюдение интервалов между введениями, введение неназначенных или несоответствующих препаратов);
- назначение повторных курсов антибактериальных препаратов в режиме монотерапии, а также назначение комбинации нескольких средств, уже использованных у конкретного больного.

После анализа анкет были установлены тактические ошибки: необоснованное назначение антибактериальной терапии отмечено в 32% случаев, неадекватный режим дозирования – в 33%, нерациональная комбинация – в 20%, необоснованная длительность курса – в 15%.

Результаты исследования подтвердили актуальность соблюдения основных принципов рационального назначения антибактериальной терапии новорожденным. Антимикробные лекарственные средства следует применять лишь в тех случаях, когда доказаны их эффективность и безопасность при конкретном инфекционном

заболевании. Схема антибактериальной терапии должна быть построена либо исходя из предполагаемых диагноза и локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия), либо при наличии данных о виде выделенного и идентифицированного патогенного микроорганизма (целевая/целенаправленная терапия).

Режим дозирования (доза, кратность) и продолжительность применения антибактериального средства должны не только обеспечивать высокую клиническую эффективность и безопасность лечения, но и минимизировать риск формирования микробной резистентности [2, 4, 14, 18, 20].

В клинической практике у новорожденных принято выделять ранние и поздние инфекции, несмотря на всю условность этого критерия. К ранним инфекциям относят те, симптомы которых появляются в течение 48–72 ч после рождения (чаще всего это – врожденные инфекции), к поздним – проявляющиеся после 48–72 ч. Как правило, это нозокомиальные инфекции, возбудителями которых является госпитальная флора. По данным литературы, наиболее частые возбудители ранних инфекций (в 70–80% случаев) – *Streptococcus B*. Другими их возбудителями могут быть *Escherichia coli*, *Streptococcus A, D, C*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, а также грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*). Инфекции могут вызывать также анаэробные бактерии (*Serracya*), редкая причина – *Listeria monocytogenes* [7, 8].

Поздние инфекции наиболее часто (в 80% случаев) вызывают коагулазоотрицательный стафилококк, золотистый стафилококк, грибы рода *Candida*. Нозокомиальные инфекции, спровоцированные грамотрицательной флорой, возникают реже, хотя описаны вспышки инфекции, вызванной энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином [1, 6, 12].

Выбор эмпирической антибактериальной терапии основывался на ретроспективном анализе результатов бактериологического мониторинга, проведенного в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей крупного перинатального центра, и определении возбудителей в таких локусах, как зев, кишечник, несмотря на то что этиологическая роль выделенных возбудителей не была доказана. Чаще всего выделяли *S. aureus* (в 6,5% случаев), *P. aeruginosa* (3,9%), *K. pneumoniae* (18%), *H. influenzae*,

Регионы исследования		
Регион	Число историй болезней	Число детей с ИВЗ
Москва	546	342
Московская область	100	100
Республика Бурятия	75	57
Киров	130	48
Кострома	48	25
Ярославль	15	15
Байконур (Казахстан)	18	18
Новосибирск	72	72
Амурская область	140	75
Всего	1144	752

E. coli (11,5%), *Streptococcus B* (22,5%), *Enterococcus* (56%), *Acinetobacter spp.* (67,5%).

Особое значение в неонатологии имеет эмпирическая антибактериальная терапия, так как ИВЗ у новорожденных не имеют, как правило, специфических, патогномичных признаков, отсутствует возможность быстро провести микробиологическое исследование, в то время как решение о начале антибактериальной терапии необходимо принимать незамедлительно. В неонатологической практике редко удается точно установить этиологию заболевания, что не позволяет использовать препараты с узким спектром антимикробного действия, несмотря на то что такая терапия обычно наиболее эффективна и с экономической точки зрения.

Большое значение имеет выбор способа введения антибактериального средства. У новорожденных в тяжелом или критическом состоянии парентеральный (внутривенный) способ введения наиболее предпочтителен, однако попытка катетеризации вены и внутривенного введения препарата должна быть серьезно обоснована. Следует учесть, что введение лекарственных препаратов путем внутривенных или внутримышечных инъекций имеет много недостатков и чревато развитием осложнений (повышенный риск инфицирования, попадание иглы в кровеносный сосуд при выполнении внутримышечной инъекции). Безопасное парентеральное введение лекарств достаточно дорого, так как невозможно без наличия подготовленного медицинского персонала, в совершенстве владеющего инъекционной техникой, и специального оборудования. Внутримышечное введение препаратов в неонатологической практике, на наш взгляд, должно быть максимально ограничено из-за опасности повреждения нервных стволов при выполнении процедуры и ее болезненности. У младенца безопасное для инъекции место – передняя сторона четырехглавой мышцы бедра, и только его следует использовать для внутримышечных инъекций в 1-й год жизни ребенка.

При всех ситуациях парентеральное введение препарата должно доставлять ребенку как можно меньше страданий, в связи с чем наиболее предпочтительны антибактериальные препараты с щадящим режимом дозирования (введение 1–2 раза в сутки). Необходимо использовать индивидуальный подход, выбирая наиболее безболезненные манипуляции, избегая необоснованных вмешательств, дополняя терапию любыми другими средствами, способными свести к минимуму боль и страдание.

Например, новорожденным с гестационным возрастом 30 нед и более перед болезненной манипуляцией рекомендуется дать 1 мл 30% раствора глюкозы из шприца, что позволяет снизить болевые ощущения [19].

Несмотря на то что в большинстве ситуаций пероральное введение препаратов, безусловно, безопаснее и дешевле парентерального, в неонатологической практике введение антибактериальных препаратов *per os* имеет достаточно много ограничений. Так, этот способ неприемлем у недоношенных детей, особенно у новорожденных с экстремально низкой массой при рождении (<1000 г), а также если ребенок находится в критическом состоянии (шок, гиповолемия, декомпенсированный ацидоз, гипоксия, потребность в проведении искусственной вентиляции легких). Тем не менее младенцам на грудном вскармливании или получающим молочные смеси, при локализованных формах

ИВЗ можно и нужно перорально вводить лекарственные средства, наиболее эффективные при приеме именно этим способом (например, феноксиметилпенициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол). Отметим, однако, что лекарственных форм, которые могут быть рекомендованы для такой пероральной терапии, крайне мало. Поскольку ребенок 1-го года жизни не может принимать таблетки и капсулы, особый интерес вызывают так называемые растворимые лекарственные формы антибиотиков, обеспечивающие равномерную дисперсию частиц действующего вещества. Они принципиально отличаются от давно известных суспензий, применение которых у взрослых ограничивается необходимостью соблюдения оптимального соотношения антибиотик–стабилизатор, что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества.

В заключение отметим, что многие врачи в повседневной практике не принимают во внимание информацию, содержащуюся в инструкции к препарату, опираются лишь на собственное мнение или мнение своих коллег, объективно не подтвержденное, не задумываясь при этом о юридических последствиях такого решения и экономических затратах на лечение. Безусловно, назначение антибиотиков в неонатологической практике в каждом конкретном случае зависит от наличия у врача клинического мышления, основой которого являются теоретические знания и практический опыт. Однако современная медицина должна быть основана прежде всего на доказательных данных, что диктует необходимость создания протоколов и практических руководств, которые можно было бы использовать на всех уровнях оказания помощи.

Применение антибиотиков у новорожденных врач должен рассматривать как очень ответственную процедуру, требующую постоянного и тщательного наблюдения за состоянием больного ребенка, так как нерациональное использование антибактериальной терапии может иметь не только медицинские неблагоприятные последствия, но и социальные, юридические, деонтологические, экономические.

Литература

1. Базовая помощь новорожденному – международный опыт / под ред. Н. Н. Володина, Г. Т. Сухих. – М., 2008. – С. 132–153.
2. Борисевич О. А., Байбарина Е. Н., Антонов А. Г. и др. Препараты неудач при назальном СРАР у новорожденных // Росс. вест. перинатол. и педиатр. – 2010; 4: 30–38.
3. Володин Н. Н. Проблемы фармакотерапии в неонатологии // Вопр. совр. педиатр. – 2003; 2 (2): 10–15.
4. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO / CDS / CSR / DRS / 2001.2
5. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Инф. и антимикроб. терапия. – 2001; 3 (2).
6. Дегтярева А. В., Бабак О. А., Милева О. И. и др. Опыт применения Линезолида в комплексной терапии бактериальных инфекций у новорожденных детей // Вопр. практич. педиатр. – 2006; 1 (6): 60–65.
7. Зубков В. В., Михайлова О. И., Тютюнник В. Л. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза // Вопр. практич. педиатр. – 2010; 2: 13–17.
8. Кудашов Н. И., Александровский А. В., Анкирская А. С. и др. Клиническая значимость мониторинга бактериальных агентов в условиях отделения патологии новорожденных // Детск. инфекц. – 2009; 8 (1): 24–29.

9. Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». – Москва, 23–24 сентября 2003 г.
10. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина – М., 2007. – С. 190–230.
11. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. 2-е изд. / под ред. Р. Венцель, Т. Бревер, Ж. Брутцлер. – Смоленск, 2003. – 272 с.
12. Рюмина И. И., Вартапетова Н. В., Бачи А. и др. Опыт реализации программ по повышению эффективности перинатальной помощи // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 2004; 49 (3): 5–10.
13. Рюмина И. И., Дементьева Г. М., Кушнарева М. В. Лекарственная терапия у матери и грудное вскармливание. Руководство по фармакотерапии в педиатрической и детской хирургии / под общ. редакцией А. Д. Царегородцева, В. А. Таболина – М., 2004. – Т4. Неонатология. – С. 123–127.
14. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М., 2006. – С. 409.
15. Таточенко В. К., Федоров А. М., Ефимова А. А. и др. О тактике антибактериальной терапии ОРЗ у детей на поликлиническом участке // Вопр. современ. педиатр. – 2002; 1 (5): страницы
16. Царегородцев А. Д., Рюмина И. И., Шухов В. С. и др. Лекарственная терапия у матери и грудное вскармливание. Проблемы антибактериальной терапии в педиатрической практике // Вестн. педиатр., фармаколог. и нутрициолог. – 2006; 3 (4): 4–10.
17. Шухов В. С., Володин Н. Н., Рюмина И. И. Антибактериальная терапия в неонатологии и педиатрии / под ред. А. Д. Царегородцева, В. С. Шухова. – М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2004. – 165 с.
18. Baibarina E., Antonov A., Ionov O. et al. CPAP-era in Russia: problems and perspectives. Materials of XXI European Congress of perinatal medicine, 10–13.09.2008: 313–317.
19. Gradin M., Eriksson M., Holmqvist et al. Pain Reduction at Venipuncture in Newborns: Oral Glucose Compared With Local Anesthetic Cream // Pediatrics. – 2002; 110 (6): 1053–1057.
20. Suh D-C., Woodall B., Shin S-K., Hermes-De Santis E. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients // Ann. Pharmacother. – 2000; 34: 1373–1379.
21. The World Health Report 2010, Make every mother and child count. – WHO. – 229 p.
22. Zubkov V., Ryumina I., Shukhov V. Clinical audit of antimicrobial therapy in newborn: implementation in practice. 1 st Global Forum on Bacterial Infections 3–5 October 2011. – New Delhi India. – P.107.

ANTIBIOTIC THERAPY IN NEONATOLOGICAL PRACTICE

V. Zubkov¹, I. Ryumina¹, Shukhov²

¹V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health and Social Development of Russia, ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The paper discusses the problem of rational antibiotic therapy for infectious diseases in pediatric and neonatological practice. The authors call particular attention to the medical errors that can be made during pediatric pharmacotherapy, to the reasons for their emergence, and to the ways of their overcome.

Key words: infectious diseases, antibiotic therapy, neonate, medical errors.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Д. Бордин, доктор медицинских наук,
Л. Винокурова, доктор медицинских наук,
Е. Дубцова, доктор медицинских наук, **Ю. Осипенко**
ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва
E-mail: dbordin@mail.ru

Хронический панкреатит (ХП) нередко сопровождается синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), связанным с нарушением переваривания и транзита пищи. Рассматривается патогенетическая связь ХП и СИБР, влияние СИБР на клиническую картину, прогрессирование и эффективность лечения панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста, эндотоксин.

Хронический панкреатит (ХП) – группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [1].

Развитие ХП связывают с комплексным воздействием на ПЖ множества факторов риска, к которым относятся употребление алкоголя, табакокурение, заболевания билиарной системы (прежде всего – желчнокаменная болезнь в форме холедохолитиаза), факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (дисфункция сфинктера Одди, посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ, дуоденостаз и др.). Особое значение придают наследственным (мутации в генах PRSS1, SPINK1 и CFTR) [2] и иммунологическим факторам (изолированный или ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями аутоиммунный панкреатит). Кроме того, к факторам риска относят особенности питания (пищевой рацион с высоким содержанием жиров и белков), редкие и метаболические факторы (гиперкальциемия и гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, некоторые лекарственные препараты) [1, 3].

В основе патогенеза ХП лежит несоответствие возросшей панкреатической секреции (при приеме алкоголя, пищевых продуктов, чрезмерно стимулирующих секрецию ПЖ, и др.) и оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку – ДПК (при патологии фатерова сосочка, дуоденальной гипертензии, образовании белковых «пробок» под воздействием алкоголя и т. д.), следствием чего является интрапанкреатическая активация ферментов и аутолиз ткани ПЖ. Этому способствуют нарушения механизмов активации и инактивации трипсина (деста-