

В.С. ШУХОВ, Е.Н. БАЙБАРИНА, И.И. РЮМИНА, В.В. ЗУБКОВ

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

2-е издание, исправленное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Принципы рациональной антибиотикотерапии	6
Терапия отдельных инфекционных болезней/состояний у новорожденных	15
Терапия отдельных инфекционных болезней/состояний у детей старше 1 мес	28
Противогрибковая (антимикотическая) терапия	53
Противовирусная терапия	57
Антипаразитарная терапия	59
Некоторые возбудители инфекционных заболеваний и антимикробные средства выбора	61
Разведение антибиотиков для внутривенного введения	70
Проникновение антибактериальных средств в спинномозговую жидкость	71
Расчет доз лекарственного средства, основанный на площади поверхности тела	72
Реакции лекарственных взаимодействий	74
Известные реакции совместимости/несовместимости отдельных антибактериальных и иных лекарственных средств	81
Пероральные химиотерапевтические средства: рекомендуемый режим приема	82
Наиболее значимые побочные реакции некоторых лекарственных средств	83
Указатель лекарственных средств	85
Список международных непатентованных наименований лекарственных средств и их зарегистрированных коммерческих наименований	206
Приложения	229
Список литературы	271

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- Антимикробные ЛС следует применять лишь в тех случаях, когда имеются доказательно обоснованные данные относительно их эффективности и безопасности при конкретном инфекционном заболевании.
- Схема антибактериальной терапии должна быть построена на основании либо предполагаемого диагноза и локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия), либо вида 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, но и минимизировать риск формирования резистентности микроорганизмов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОЙ/ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Безусловным показанием для назначения антибиотикотерапии в неонатологической и педиатрической практике является наличие у ребенка инфекционно-воспалительного процесса, включая ограниченные локализованные процессы типа конъюнктивитов, пиодермии.

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Выбор оптимального антибиотика для лечения амбулаторных инфекций существенно осложняется ввиду разнообразия доступных средств, в том числе препаратов одного и того же класса/группы, практически не различающихся по специфичности действия, микробиологическим и фармакокинетическим характеристикам, уровню клинической эффективности. В сложившейся ситуации основу планирования антибактериальной терапии амбулаторных инфекций должны составлять не только результаты отдельных контролируемых клинических испытаний, но и, по возможности, данные корректных метаанализов всех доступных работ.

Ввиду сложности поиска доказательств эффективности и безопасности ЛС при выборе химиотерапевтического агента для ведения терапии следует помнить, что в рутинной практике выбор ЛС во многом облегчается включением его в Государственный перечень основных ЛС*.

При выборе антибактериального препарата следует принимать во внимание:

- наличие его доказанной клинической эффективности как химиотерапевтического агента 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; вероятный риск возникновения суперинфекции;
- особенности возрастной фармакокинетики и фармакодинамики;
- безопасность (нежелательные побочные эффекты, реакции лекарственного взаимодействия);
- приемлемость выбранного способа лечения (адекватная лекарственная форма и способ введения);
- стоимость/затратную эффективность курсового лечения.

Кроме того, следует обязательно учитывать модулирующие факторы, способные оказать существенное влияние на эффективность фармакотерапии (степень клинической тяжести инфекционного заболевания; вид/цель антимикробного воздействия — эмпирическая, целевая (целенаправленная) терапия; индивидуальные особенности пациента). Также необходимо принимать во внимание возможные причины, препятствующие проведению эффективной антиинфекционной терапии, в том числе выбор способа введения антибактериального средства, осознанное согласие родителей с назначенным лечением.

* Согласно определению ВОЗ (*The Use of Essential Drugs, WHO, 1999*), к основным ЛС относятся те, которые удовлетворяют потребности в охране здоровья большинства населения, поэтому они должны быть в наличии в любое время, в достаточных количествах и в соответствующих лекарственных формах. Отбор основных ЛС является достаточно сложным и долгим процессом, определяемым многими факторами, в том числе структурой наиболее распространенных заболеваний; уровнем подготовленности и опытом персонала системы здравоохранения; финансовыми ресурсами, социокультуральными, демографическими и экологическими факторами. Кроме того, «рекомендация к использованию может быть дана только тем ЛС, для которых имеются полноценные научные данные, полученные в ходе клинических испытаний и/или эпидемиологических исследований, с доказанной эффективностью в различных условиях и в различных клинических учреждениях, а новые препараты могут быть рекомендованы к использованию только при их значительных преимуществах перед уже используемыми».

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Эмпирическая антибактериальная терапия должна основываться на имеющейся в распоряжении врача информации:

- о локализации и характере инфекции (острая, хроническая);
- месте ее возникновения (амбулаторная, госпитальная);
- потенциальном возбудителе болезни;
- эпидемиологической ситуации;
- возрасте пациента.

Оценка клинической эффективности выбранной схемы антиинфекционной терапии должна проводиться не ранее 48–72 ч с момента начала лечения. Схема и режим начальной (эмпирической) терапии должны быть пересмотрены при выделении и идентификации в посеве культуры микроорганизмов, наиболее чувствительных к другим (не используемым ранее в эмпирической терапии) антибактериальным препаратам. При этом данные лабораторных анализов должны трактоваться только в рамках общей клинической картины.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Целенаправленная терапия ориентирована на эрадикацию (уничтожение) конкретного микробного агента и, в отличие от эмпирической, возможна только после выделения и идентификации возбудителя, ответственного за возникновение и развитие болезни.

Учитывая уже известную этиологию заболевания, целенаправленная антибактериальная терапия проводится наиболее эффективными и безопасными средствами, с узким спектром антимикробного действия.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Точный этиологический диагноз и оценка антибиотикочувствительности возбудителя позволяют:

- подтвердить правильность клинического диагноза;
- выявить причину возможной неэффективности эмпирической терапии и провести ее коррекцию;
- выявить возбудителей контактиозных инфекций и обосновать противоэпидемические мероприятия.

Для проведения адекватного микробиологического исследования и правильной интерпретации его результатов (дифференцирования истинных возбудителей от микроорганизмов, являющихся компонен-

том нормальной микрофлоры или контаминирующих исследуемый образец) необходимо соблюдение правил забора материала, его хранения, транспортировки и маркировки образца.

ДОЗИРОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА

Режим дозирования антимикробного ЛС (разовая доза и кратность введения) зависит от фармакодинамических и фармакокинетических особенностей препарата, функционального состояния почек и печени больного, степени тяжести инфекционного процесса. Минимальная эффективная доза (разовая, суточная, курсовая) рассчитывается в соответствии с возрастом, массой или площадью поверхности тела ребенка. Точное следование рекомендациям по кратности приема/введения во многом определяет эффективность и безопасность терапии.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

Для того чтобы свести до минимума риск развития нежелательных осложнений и формирования микробной резистентности, продолжительность терапии должна быть максимально оптимизирована. Лечение острого неосложненного инфекционного заболевания должно продолжаться не менее 72 ч после нормализации температуры и признаков стабилизации клинического состояния. В рутинной практике продолжительность антимикробной терапии не должна превышать 5–7 дней (максимум 14 дней), за исключением случаев, когда имеются обоснованные доказательства эффективности более длительного курса фармакотерапии.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Следует избегать комбинированного применения антибактериальных средств, за исключением случаев:

- проведения целенаправленной терапии смешанных инфекций (ассоциация нескольких возбудителей и отсутствие химиотерапевтических средств, действующих на эти микроорганизмы);
- проведения эмпирической терапии тяжелой или генерализованной инфекции при неустановленном возбудителе;
- проведения химиотерапии инфекционных заболеваний у ослабленных больных (иммунодефицит, нейтропения и др.) при неустановленном возбудителе;

- усиления бактерицидного действия химиотерапевтических агентов при микробиологическом выделении слабочувствительных штаммов микроорганизмов.

ВЫБОР СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА

Пероральной терапии следует всегда отдавать предпочтение, за исключением случаев, когда:

- требуется экстренное лечение заболевания в тяжелой прогрессирующей форме;
- проведение пероральной терапии невозможно (например, тяжелое клиническое состояние, сопровождающееся затруднением глотания);
- требуется быстрое достижение высоких концентраций ЛС в тканях;
- существует проблема нарушения всасывания препарата в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (повышенный рвотный рефлекс, рвота, диарея и др.), потенциально способная нарушить абсорбцию оральных антибактериальных средств;
- отсутствует антибактериальный препарат в форме для внутреннего приема, обладающий необходимым спектром действия;
- отсутствует уверенность в надлежащем уходе за ребенком и выполнении врачебных назначений.

В неонатологической практике и у детей первого года жизни оральное введение антибактериальных препаратов имеет много ограничений. Так, этот способ неприемлем у недоношенных детей, особенно у новорожденных с экстремально низкой массой при рождении (менее 1000 г), а также в случаях, когда ребенок находится в критическом состоянии (шок, гиповолемия, декомпенсированный ацидоз, гипоксия, потребность проведения искусственной вентиляции легких в «жестких режимах»). Тем не менее, младенцам, находящимся на грудном вскармливании или получающим молочные смеси, при локализованных формах инфекционно-воспалительных заболеваний можно назначать пероральное введение тех ЛС, которые наиболее эффективны при приеме именно этим способом.

В сравнении с пероральным парентеральное (внутривенное, внутримышечное) введение антибактериальных препаратов обладает многими недостатками, к которым относятся: повышенный риск инфицирования и развития нежелательных эффектов ЛС, необходимость привлечения специально подготовленного медицинского персонала,

дополнительные затраты на оборудование и, в конечном итоге, более высокая стоимость лечения. В то же время у младенцев, находящихся в тяжелом или критическом состоянии, внутривенный способ введения антибактериальных препаратов является наиболее предпочтительным, однако попытка катетеризации вены и введения препарата внутривенно должна быть серьезно обоснована.

Несмотря на то, что внутримышечный способ введения лекарственных препаратов у новорожденных является более надежным при плохом всасывании ЛС из ЖКТ, внутримышечное введение препаратов в неонатологической практике должно быть максимально ограничено в связи с опасностью повреждения нервных стволов при выполнении процедуры. Новорожденные и грудные младенцы имеют небольшую мышечную массу, поэтому при введении препарата в ягодичу можно легко повредить седалищный нерв (даже при осознанной попытке выполнить инъекцию во внешний верхний квадрант). Безопасным местом, которое должно использоваться для внутримышечных инъекций у новорожденных и детей первого года жизни, является передняя сторона четырехглавой мышцы бедра. Следует помнить, что внутримышечное введение препаратов является болезненной процедурой, при этом боль сохраняется в течение длительного времени после инъекции. В отличие от однократного внутримышечного введения препарата (профилактическая вакцинация) многократное (даже 1–2 раза в течение нескольких дней) использование этого способа при проведении курса лечения приводит к возникновению у ребенка стойкого болевого синдрома. Попадание ЛС под кожу или преимущественное введение в подкожно-жировую клетчатку усиливает боль, может привести к некрозу, возникновению пальпируемого образования, которое может осложниться развитием абсцесса.

У новорожденных и детей раннего возраста наиболее частый способ введения антибактериальных препаратов — внутривенный. В настоящее время разработаны и выпускаются различные виды устройств для доступа к периферическим венам, начиная от металлических игл различного диаметра и пластиковых канюль, одно- и многопросветных катетеров различных размеров до полностью имплантируемых устройств (порты). Выбор наиболее безопасного и эффективного доступа к венозным сосудам зависит от антропометрических особенностей ребенка, лечебных целей и продолжительности лечения. Следует отметить высокий риск развития таких осложнений, как воздушная эмболия, экстравазация ЛС, воспалительный процесс, в частности тромбоз сосудов.

При всех ситуациях парентеральное введение как лечебная манипуляция должно доставлять как можно меньше страданий больному ребенку. В связи с этим наиболее предпочтительны антибактериальные препараты, которые вводятся 1–2 раза в сутки. Самый простой и надежный подход к решению проблемы болезненности лечения заключается в осознании истины: что причиняет боль взрослому, может быть болезненно и для младенца. Необходимо избегать проявлений неосознанной жестокости и использовать индивидуальный подход, выбирать наиболее безболезненные манипуляции, избегать необоснованных вмешательств, дополнять терапию любыми другими средствами, способными свести к минимуму боль и страдание.

НЕАДЕКВАТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ И АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инфекционные болезни легкой и средней степеней тяжести, не требующие госпитализации, являются наиболее частыми показаниями для назначения антибиотиков. В то же время не все из них требуют применения антибиотиков. Проблема избыточного назначения антибиотиков в амбулаторной практике носит глобальный характер. Даже в самых благополучных странах с развитой системой здравоохранения до 60% пациентов, страдающих только насморком, получают антибиотики (*Mossad S.B. Treatment of the common cold // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 33–36*). Однако избыточное назначение антибиотиков не является наиболее распространенной причиной низкой эффективности лечения в амбулаторных условиях. Наиболее часто основная проблема заключается в неправильном использовании пациентами назначенных лекарственных препаратов (недостаточная исполнительность — «комплаентность»), отсутствии контроля за ведением фармакотерапии со стороны медицинских работников, а также родителей/родственников больных. В основе этого явления лежат проблема коммуникации между врачом и пациентом, неинформированность пациентов (их родителей/родственников) обо всех особенностях проводимого лечения. Следствием этого может быть неправильная оценка динамики заболевания (в том числе в связи с быстрым исчезновением отдельных симптомов) и эффективности препарата, возникновение побочных эффектов, несоблюдение сложной схемы применения, особенно для пациентов детского возраста. Избыточное, неправильное и неоправданное применение антибиотиков является одной из основных причин развития резистентности — устойчивости к противомикробным препаратам.

«Распространение устойчивости к антибиотикам вызвано тем, как мы пользуемся — и злоупотребляем — этими лекарственными препаратами. Новый перечень ВОЗ должен помочь органам планирования работы систем здравоохранения и тем, кто назначает ЛС, в обеспечении доступности антибиотиков для всех нуждающихся в них людей и правильном подборе антибиотиков, позволяющем не усугублять проблему устойчивости»*.

Считается, что *устойчивость к противомикробным препаратам* — это устойчивость микроорганизма к противомикробному препарату, который изначально был эффективен в лечении инфекций, вызываемых этим микроорганизмом.

Устойчивые микроорганизмы (в том числе бактерии, грибки, вирусы и паразиты) способны выдерживать действие противомикробных препаратов, таких как антибактериальные средства (антибиотики), противогрибковые, противовирусные. При этом стандартные методы лечения утрачивают свою эффективность, инфекции становятся стойкими, а риск их передачи другим людям повышается.

Эволюция устойчивых штаммов является природным явлением, происходящим в случае ошибок в воспроизводстве микроорганизмов или при обмене устойчивыми признаками между ними. Неправильное использование противомикробных препаратов ускоряет появление лекарственно устойчивых штаммов. При этом новые механизмы устойчивости возникают и распространяются в глобальных масштабах, ставя под угрозу наши возможности для лечения распространенных инфекционных болезней, приводящих к смерти и инвалидности людей, которые до недавнего времени могли продолжать жить нормальной жизнью.

Доклад ВОЗ 2014 г. о глобальном эпидемиологическом обследовании в области устойчивости к противомикробным препаратам свидетельствует о том, что устойчивость к антибиотикам не является больше прогнозом на будущее; она имеет место уже сейчас во всем мире и ставит под угрозу способность лечить распространенные инфекции. Без срочных координированных действий мир устремится к так называемой постантибиотиковой эре, во время которой распространенные инфекции и незначительные травмы, которые можно было лечить на протяжении целого ряда десятилетий, смогут снова приводить к смерти.

* <http://www.who.int/ru/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer>

ОСОЗНАННОЕ СОГЛАСИЕ РОДИТЕЛЕЙ С НАЗНАЧЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

Сформировать у родителей пациента приверженность к лечению (комплаентность), ответственное отношение к выполнению рекомендаций возможно лишь при достижении доверительности и полного взаимопонимания. Родителям необходимы информация, инструкции и предупреждения для понимания проводимой терапии и приобретения навыков правильного приема лекарств. Информация должна даваться на понятном, доступном языке; полезно попросить родителей пациента повторить своими словами основные моменты, чтобы убедиться в четком восприятии информации.