

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ

Е. В. Горбачева

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск.

Проведен фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии с целью оценки выбора antimicrobial препаратов при острых кишечных инфекциях у детей. В большинстве стационаров используются малоэффективные или токсичные препараты (фуразолидон, хлорамфеникол, рифампицин, гентамицин), у инфекционистов отсутствуют единые подходы к выбору стартовых antimicrobial препаратов.

Ключевые слова: дети, antimicrobial препараты, острые кишечные инфекции.

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE USE OF ANTIMICROBIALS IN CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN THE FAR EAST

E. V. Gorbacheva

We examined the pharmacoepidemiological analysis of antibiotic therapy in order to assess the choice of antimicrobial agents in acute intestinal infections in children. In most hospitals use ineffective or toxic drugs (furazolidone, chloramphenicol, rifampin, gentamicin), the infectious disease no single approach to the choice of starting antimicrobial agents.

Key words: children, anti-microbial agents, acute intestinal infection.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) представляют одну из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 4 млрд случаев заболеваний, причем заболеваемость среди детей превышает таковую у взрослых [5].

Вопросы рациональной этиотропной терапии ОКИ у детей были и остаются важным разделом здравоохранения. Между тем отличия фармакотерапии кишечных инфекций, практикуемой в клинических условиях, диктуют необходимость проведения фармакоэпидемиологических исследований, направленных на получение данных о реальной практике применения antimicrobial препаратов (АМП) [3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить частоту назначения и структуру применения antimicrobial препаратов для лечения ОКИ у детей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ врачебных назначений АМП при ОКИ в территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО) на базе инфекционных стационаров г. Хабаровска, г. Благовещенска, г. Биробиджана, г. Комсомольска-на-Амуре и инфекционного отделения МУ «Детская городская клиническая больница № 2» г. Якутска за 2009—2010 гг. Объектом исследования являлись истории болезни ($n = 2083$) детей, больных кишечными инфекциями в возрасте от 1 месяца до 14 лет включительно, средний возраст детей — $(4,6 \pm 0,3)$ лет. Статистическую

обработку результатов исследования проводили с помощью стандартной статистической компьютерной системы «Microsoft Excel» с использованием критерия Стьюдента (t). Разницу считали достоверной при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, абсолютное большинство больных с ОКИ получают антибактериальные препараты. Так, частота их использования составляет 76,1 %. При легком течении заболевания этиотропная терапия проводилась у 56,2 % пациентов, при среднетяжелом — у 74,8 % и тяжелом — у 86,2 %.

Установлено, что у 32,3 % больных, которым проводилась антибактериальная терапия, не выявлено показаний к назначению АМП. По нашим оценкам, АМП не были показаны детям в связи с диагностированием у них ротавирусной этиологии кишечной инфекции (44,4 %), при секреторном варианте диареи (36,6 %), при пищевой токсикоинфекции (0,3 %) и в связи с легкой формой заболевания (18,7 %).

В качестве стартовой этиотропной терапии кишечных инфекций у детей, находящихся на лечении стационаре, использовалось 8 групп антибактериальных препаратов (табл. 1).

С наибольшей частотой использовались препараты класса нитрофуранов [$(36,3 \pm 1,2)$ %], аминогликозидов [$(28,8 \pm 1,1)$ %] и цефалоспоринов [$(26,5 \pm 1)$ %] по сравнению с другими группами АМП ($p < 0,05$).

Среди нитрофуранов больше всего зарегистрировано назначений фуразолидона [$(85,7 \pm 1,4)$ %], по

сравнению с нифуроксазидом [(14,3 ± 1,4) %] ($p < 0,05$). Особенно широко фуразолидон применялся в Хабаровске (36,3 %) и в Якутске (24,4 %) (табл. 2). Выбор фуразолидона не рационален, в связи с высокой резистентностью основных возбудителей кишечных инфекций и его токсичностью [2].

Таблица 1

Частота и структура назначений различных АМП у детей с ОКИ, %

<i>Нитрофураны (36,3 %)</i>	
Фуразолидон	85,7
Нифуроксазид	14,3
<i>Аминогликозиды (28,8 %)</i>	
Амикацин	95,8
Гентамицин	4,2
<i>Цефалоспорины (26,5 %)</i>	
Цефотаксим	64,4
Цефазолин	23,5
Цефтриаксон	9,4
Цефиксим	1,4
Цефоперазон	0,9
Цефтазидим	0,5
<i>Амфениколы (4,2 %)</i>	
Хлорамфеникол	100
<i>Прочие антибактериальные препараты (2,2 %)</i>	
Рифампицин	91,9
Метронидазол	8,1
<i>Хинолоны/Фторхинолоны (1,6 %)</i>	
Ципрофлоксацин	74,1
Невиграмон	25,9
<i>Пенициллины широкого спектра (0,2 %)</i>	
Амоксициллин	100
<i>Оксихинолины (0,1 %)</i>	
Нитроколин	100

Таблица 2

Частота назначений АМП при лечении ОКИ в стационарах ДФО, %

Препарат	Всего	Бир.	Благ.	Ком.	Хаб.	Якут
Фуразолидон	31,1	9,3	—	9,8	36,3	24,4
Амикацин	27,6	9,4	2,1	—	33,4	2,6
Цефотаксим	17	20,9	43,9	5,9	13,3	38,5
Цефазолин	6,2	2,3	—	1,9	7,3	3,8
Нифуроксазид	5,2	—	38,3	1,9	2,2	1,3
Хлорамфеникол	4,2	—	—	—	4,7	10,3
Цефтриаксон	2,5	4,7	9,3	5,9	1,6	3,8
Рифампицин	2,1	6,9	—	60,8	—	—
Ципрофлоксацин	1,3	—	2,1	13,8	0,5	2,6
Гентамицин	1,2	46,5	—	—	—	—
Цефиксим	0,4	—	—	—	0,4	—
Невиграмон	0,4	—	—	—	—	8,9
Амоксициллин	0,2	—	—	—	0,2	—
Цефоперазон	0,2	—	2,9	—	—	—
Метронидазол	0,2	—	—	—	—	3,8
Нитроколин	0,1	—	—	—	0,1	—
Цефтазидим	0,1	—	1,4	—	—	—

Примечание. Бир. – Биробиджан, Благ. – Благовещенск, Ком. – Комсомольск-на-Амуре, Хаб. – Хабаровск, Якут. – Якутск.

Группа аминогликозидов была представлена всего двумя препаратами — гентамицин и амикацин. Ведущим АМП для лечения ОКИ у детей считался амикацин, частота его назначения составила (95,8 ± 0,8) %, значительно реже использовался гентамицин (4,2 ± 0,8) % ($p < 0,05$). Гентамицин использовался только в Биробиджане, где он занимал лидирующее место в структуре назначений АМП.

Самая многочисленная по структуре назначения АМП была группа цефалоспоринов. Из класса цефалоспоринов использовалось 6 препаратов, среди которых в большинстве случаев (76,5 %) назначались представители третьей генерации и в остальных случаях препарат первого поколения — цефазолин. Применение цефазолина отмечено у (23,5 ± 2) % больных. Выбор данного препарата не рационален, поскольку он обладает узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий и, несмотря на активность *in vitro* в отношении семейства энтеробактерий, рассматривается как малоэффективный препарат для лечения ОКИ [7].

Среди цефалоспоринов третьего поколения наибольшую приверженность врачи показали к назначению цефотаксима [(64,4 ± 2,3) %], который особенно часто назначался в Благовещенске и Якутске. Цефтриаксон применяли (9,4 ± 1,4) % специалистов, чаще всего в Благовещенске и реже в Хабаровске. Рекомендации о назначении перорального цефалоспорина — цефиксима — при ОКИ у детей встречались среди врачебных назначений всего лишь в 1,4 % случаев. Значительно реже использовались цефоперазон (0,9 %) и цефтазидим (0,5 %).

Частота назначений хлорамфеникола не превышала 4,2 %. Данный препарат встречался в назначениях врачей Хабаровска и Якутска, несмотря на то, что выработаны однозначные рекомендации не использовать его из-за роста резистентных форм и токсичности [2].

В группу «прочие АМП», которые применялись у 2,2 % детей, вошел рифампицин и метронидазол. Чаще всего в качестве стартовой терапии применялся рифампицин, особенно в Комсомольске-на-Амуре (60,8 %). Выбор данного препарата можно расценить как негативное, поскольку ведущим показанием к его назначению является туберкулез. Метронидазол, который показан при амебиазе и лямблиозе — заболеваний, которые не были зарегистрированы в выборке историй болезни Якутска, не может рассматриваться как препарат рациональной терапии при других ОКИ [7].

В структуре хинолонов/фторхинолонов назначались ципрофлоксацин [(74,1 ± 8,4) %] и невиграмон [(25,9 ± 8,4) %]. Применение ципрофлоксацина зарегистрировано во всех стационарах, кроме Биробиджана. Данный препарат имеет возрастные ограничения, которые указаны в инструкции по его медицинскому применению, и поэтому не является

стартовым АМП в педиатрической практике по лечению ОКИ, может использоваться только в качестве резерва при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии, полирезистентности возбудителей инфекции [6].

Как оказалось, из группы пенициллинов широкого спектра действия инфекционисты назначали только амоксициллин (0,2 %). Несмотря на возможность его применения при кишечных инфекциях, большинство специалистов с недоверием относятся к этому препарату.

Из группы оксихинолинов в единичных случаях использовался нитроксолин (0,1 %), выбор, который можно расценить как ошибочный, поскольку все-таки основным показанием к его применению являются инфекции мочевыводящих путей.

Как показали исследования, в условиях стационара наиболее часто при стартовой антибактериальной терапии использовался парентеральный путь введения АМП (55,5 ± 1,7) %, в (44,4 ± 1,9) % случаях препараты назначались внутрь и только в единичных случаях (0,1 %) ректально.

Продолжительность антибактериальной терапии ОКИ у детей не превышала одной недели и составила в среднем (6,7 ± 0,2) дней.

Большинство детей получали монотерапию (97,7 %), и меньшее количество комбинированную антибактериальную терапию (2,3 %). Удивительно, но только в 9,4 % случаях комбинированная антибактериальная терапия проводилась при тяжелой форме заболевания и в остальных случаях 90,6 % назначалась врачами при среднетяжелой форме заболевания. Наиболее широко комбинированная терапия практиковалась при шигеллезах, вызванных штаммами *Shigella Flexner 2a* и *Shigella Flexner 2b* (80 %), реже при сальмонеллезах, обусловленных патогенном — *Salmonella enteritidis* (13,3 %) и в еди-

ничных случаях при кишечной инфекции условно-патогенной этиологии (6,7 %).

Комбинированная терапия чаще всего была двухкомпонентной (76,9 %), реже трехкомпонентной (23,1 %) (табл. 3).

Анализируя использовавшиеся комбинации АБП, следует признать, что они не соответствуют существующим стандартам лечения ОКИ, основу которых составляет монотерапия [1].

В целом, только в (52,5 ± 1,3) % случаев стартовую антибактериальную терапию можно назвать рациональной, с учетом современных рекомендаций лечения ОКИ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали, что у детей с ОКИ в большинстве случаев используется антибактериальная терапия, причем у трети больных отсутствуют показания к ее назначению. В большинстве стационарах используются малоэффективные или токсичные препараты (фуразолидон, хлорамфеникол, рифампицин, гентамицин). У инфекционистов отсутствуют единые подходы к выбору стартовых АМП, что не может не отразиться на рациональности и безопасности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. М., 2005. — 106 с.
2. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Рейзис А. Р. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 51—57.
3. Грекова А. И., Жаркова Л. П. // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 16—19.

Таблица 3

Разновидности использования антибактериальной комбинированной терапии при лечении ОКИ у детей

Разновидность комбинированной терапии, % от всех видов комбинаций	Используемые сочетания antimicrobных препаратов	Частота использования, %
Двухкомпонентная терапия (76,9 %)	цефотаксим + фуразолидон	46,7
	цефотаксим + хлорамфеникол	10
	цефотаксим + невигамон	6,7
	цефтриаксон + фуразолидон	6,7
	цефотаксим + нифуроксазид	3,3
	цефтриаксон + амикацин	3,3
	цефтриаксон + метронидазол	3,3
	цефотаксим + метронидазол	3,3
	амикацин + фуразолидон	3,3
	амикацин + рифампицин	3,3
Трехкомпонентная терапия (23,1 %)	цефотаксим + фуразолидон + невигамон	3,3
	цефотаксим + фуразолидон + хлорамфеникол	3,3
	амикацин + рифампицин + нитрофура	3,3

4. Захаренко С. М. // Лечащий врач. — 2009. — № 2. — С. 60—63.

5. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Бехтерева М. К., Тихомирова О. В. // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23—29.

6. Падейская Е. Н // Клиническая микробиология антимикробных химиопрепаратов. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 377—393.

7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского,

Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.

Контактная информация

Горбачева Елена Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета, e-mail: doktor_elena@mail.ru