

С.В. Ильина

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать

Контактная информация:

Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета

Адрес: 664043, Иркутск, ул. Маршала Конева, д. 90, к. 4, тел.: +7 (3952) 30-04-46, e-mail: dr_ilina@yahoo.com

Статья поступила: 11.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Избыточное использование антибиотиков в клинической практике не только увеличивает стоимость лечения и создает риск нежелательных побочных эффектов, но и ведет к росту резистентности микроорганизмов. Эта проблема является глобальной и от ее решения зависит, сможет ли человечество в дальнейшем эффективно бороться с бактериальной инфекцией. В статье представлен краткий обзор основных ситуаций нерационального назначения антибиотиков в педиатрии и причин, по которым врачи назначают антибиотики, когда они не нужны. На основании анализа источников литературы предложены некоторые стратегии борьбы с избыточным назначением антибиотиков и сформулированы обобщенные правила рациональной антибиотикотерапии для врачей и пациентов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, рациональное использование антибиотиков.

(Для цитирования: Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 508–514. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834)

ВВЕДЕНИЕ

Нерациональная антибиотикотерапия — глобальная забота и повсеместный бич. Назначение «на всякий случай» при острых респираторных вирусных инфекциях и вирусных диареях, неподходящая доза, неподходящий препарат, неподходящая длительность курса, неоправданные комбинации антибиотиков. Все это помножено на низкую приверженность лечению со стороны пациентов: «раз принял, два забыл». Рациональное использование любых медицинских препаратов является фундаментальным принципом клинической практики: его нарушение приводит к снижению качества медицинской помощи, увеличению расходов на лечение, возрастанию риска развития побочных эффектов. Что касается антибиотиков, то, помимо всего вышеперечисленного, их неправильное

применение может привести к усугублению очень и очень серьезной глобальной проблемы — росту антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ, ВПОЛНЕ РЯДОВОЙ

Типичная, почти ежедневно возникающая клиническая ситуация. Ребенок в возрасте 11 мес осмотрен на четвертый день болезни. Ранее ничем не болел, никакой фоновой патологии, привит по календарю, контактов с инфекционными больными не было. Температура с первого дня 39°C, на третьи сутки появился жидкий стул кашицеобразной консистенции без слизи и крови, трехкратно. Когда температура снижается, ребенок активен, играет, неплохо кушает. Мочится достаточно. При осмотре — кожа розовая, теплая. Небольшая гиперемия небных дужек. Всё!

Svetlana V. Ilyina

Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia

Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do

Antibiotic overuse in clinical practice not only leads to an increased amount of healthcare costs and a risk of side effects, but also causes an increase of antimicrobial resistance. This is a global problem and an effective fight bacterial infection depends on its solution. This article provides a brief overview of the primary situations of irrational antibiotic use among pediatric population and the reasons why doctors overprescribe antibiotic. The literature based strategies for antibiotics restrictions are proposed and some generalized rules for a rational antibiotic therapy for physicians and for patients are formulated.

Key words: antibioticresistance, rational use of antibiotics.

(For citation: Svetlana V. Ilyina. Irrational Use of Antibiotics in Medicine: Crisis of Antibiotic Resistance and what We Can Do *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 508–514. doi: 10.15690/pf.v14i6.1834)

Что мы ожидаем от такого ребенка, уважаемые коллеги? Температура высокая три дня, неплохое самочувствие, горло чуть красноватое. Легкая диарея (может сопровождать почти любую детскую инфекцию). Набор неспецифических симптомов. В таких случаях в первую очередь ожидается, пожалуй, внезапная экзантема — младенческая розеола — часто встречающееся вирусное заболевание со склонностью к самопроизвольному излечению. Или же лихорадочная форма энтеровирусной инфекции. Дифференциально-диагностический ряд может быть широким, но серьезные заболевания займут в нем далеко не первые места — все же третий день болезни и никакой сыпи и менингизма (значит, не менингококковая), никаких признаков поражения дыхательных путей (значит, не пневмония). Есть еще клещевой энцефалит с пищевым путем заражения, но это экзотика, да и мама отрицает кормление сырым молоком и кисломолочными продуктами «от фермера». Есть оккультная бактериемия (лихорадка без видимого очага инфекции, чаще вызывается пневмококками), но она протекает намного тяжелее, с признаками инфекционного токсикоза [1]. Даже при подозрении на такое заболевание потребуются госпитализация. Бывает инфекция мочевыводящих путей, но и эта патология тоже протекает с выраженным интоксикационным синдромом и дополнительной симптоматикой [2]. Если подозреваем инфекцию мочевыводящих путей — нужен анализ мочи.

Итак, что мы имеем в сухом остатке? Лихорадящий педиатрический пациент, больше данных за вирусную инфекцию. В какой медицинской помощи он нуждается? В первую очередь, в динамическом наблюдении. Кто будет наблюдать? Участковый педиатр бывает так перегружен, что ему не то, что динамически наблюдать, — вздохнуть некогда! Но мама производит впечатление вполне ответственной, ей можно объяснить, что именно и как она должна наблюдать. И есть медсестра, которая может раз в день сделать телефонный звонок маме и доложить врачу о результатах. Нуждается ли ребенок в дополнительном обследовании? Скорее нет, чем да. В каком лечении нуждается ребенок? Почти ни в каком: обильное питье и жаропонижающие препараты (при необходимости).

На второй день болезни ребенок был осмотрен участковым педиатром. Не было организовано динамического наблюдения, не было направлений на лабораторные исследования. **Назначено лечение — антибиотик амоксициллин-клавуланат**, после чего диарея и случилась — закономерно (клавуланат влияет на моторику тонкого кишечника)! На фоне антибиотика ребенок лихорадил еще два дня, затем температура нормализовалась, появилась сыпь — *roseola infantum*, что и требовалось доказать! И **два дня ненужной антибиотикотерапии...**

«ЛИШНИЕ» АНТИБИОТИКИ

Избыточное использование антибиотиков врачами амбулаторного звена нередко находит оправдание в глазах профессионального сообщества («врачи загружены, наблюдать некогда»): чтобы убедиться в этом, достаточно почитать врачебные форумы. Но данная проблема касается не только участковых педиатров и не только России. Необоснованное назначение антибиотиков широко распространено в экономически развитых и развивающихся странах, в амбулаториях и стационарах, педиатрических и прочих. Так, согласно данным исследования К. Fleming-Dutra и соавт., в США при оказании амбулаторной помощи около 30% назначений антибиотиков являются ненужными [3]. Авторами исследования было отмечено, что антибиотики назначались пациентам

с заболеваниями, при которых данный вид терапии не показан: бронхит (кроме случаев хронического бронхита, эмфиземы или хронической обструктивной болезни легких), бронхиолит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, астма, грипп, вирусные пневмонии и средние отиты. При этом ежегодный показатель назначения антибиотиков оказался наиболее высоким в группе детей первых двух лет жизни.

Что-то нам это напоминает, не правда ли?

Избыточное, нерациональное применение антибиотиков детям в амбулаторных условиях может достигать крайне высокого уровня. Так, E. Alili-Idrizi и соавт. сообщают, что в педиатрической поликлинике г. Тетова (Албания) антибиотикотерапия была не нужна в 92% всех случаев ее проведения — при ларингитах, вирусных тонзиллофарингитах, острых средних отитах и бронхитах [4]. Нерациональное назначение антибиотиков в отделениях интенсивной терапии (отсутствие показаний, неверный выбор препарата или субоптимальная дозировка), по некоторым данным, имеет место в 30–60% случаев [5].

Основные ситуации необоснованного назначения антибиотиков

Данные большого количества исследований, проведенных в различных странах, а также собственный опыт автора показывают, что наиболее частыми в амбулаторной педиатрии ситуациями, когда антибиотики назначаются необоснованно, являются лихорадка, затяжной кашель и воспаление небных миндалин. У пациентов инфекционных отделений к этим трем основным добавляется четвертая ситуация — диарея.

Лихорадка. Повышение температуры тела — симптом огромного количества заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных. Наиболее частой причиной лихорадочной реакции у детей являются вирусные инфекции [6]. Фебрилитет, вызванный вирусами, может продолжаться в течение различного времени: до 5 сут при младенческой розеоле, до 7 сут — при энтеровирусной инфекции, до 14 сут и более — при инфекционном мононуклеозе. Антибиотики, назначенные при вирусной инфекции, не влияют на течение заболевания, не сокращают лихорадочный период, не уменьшают риска развития осложнений [7, 8]. Эти факты ставят под сомнение обоснованность популярного среди педиатров неписанного «правила трех дней»: «три дня высокая температура — надо давать антибиотик». При наличии лихорадки следует приложить усилия к установлению природы температурной реакции, выявлению пораженного органа/системы органов. Проведение эмпирической антибактериальной терапии нежелательно у нетяжелых больных: она должна быть ограничена только тяжелыми случаями, когда состояние пациента не позволяет терять время на ожидание результатов исследования, и существуют серьезные подозрения на бактериальную природу инфекции — проявления септического шока, тяжелая гипертермия, значительный нейтрофильный лейкоцитоз, симптомы системной инфекции у пациента с иммунодефицитом.

Длительный кашель. Это еще одна причина необоснованного применения антибиотиков. Кашель — симптом, сильно беспокоящий родителей, иногда в большей степени, чем самого ребенка. Результатом этого беспокойства являются повторные визиты к врачу («ребенок так и продолжает кашлять, надо же что-то делать!») и, как следствие, назначение врачом антибиотиков под давлением родителей. Однако, основные причины длительного кашля антибактериальной терапии не требуют, а требу-

ют, опять же, проведения диагностических исследований. Затяжной кашель может быть связан с назальным затеком, гастроэзофагеальным рефлюксом, бронхиальной астмой. Постинфекционный кашель, вызванный повреждением эпителия дыхательных путей и повышением порога чувствительности кашлевых рецепторов, может тянуться неделями. Единственной, пожалуй, причиной затяжного кашля у детей без хронических заболеваний бронхолегочной системы, требующей терапии антибиотиками, является коклюш. В позднем периоде коклюша применение макролидов носит профилактический характер: назначенные в период спазматического кашля они никак не влияют на длительность заболевания или выраженность симптомов, но сокращают период контагиозности источника инфекции.

Воспаление небных миндалин. Тонзиллит, тонзиллофарингит (или, используя традиционный для российской медицины термин, ангина) могут быть вызваны различными патогенами, при этом необходимость в антибактериальной терапии возникает главным образом при инфекции бета-гемолитическим *Streptococcus pyogenes* группы А (БГСА). А это всего от 15 до 30% пациентов с острым тонзиллитом [9]. БГСА-тонзиллит — очень редкая инфекция у детей в возрасте до 5 лет и почти не встречается в первые два года жизни. Симптомы тонзиллита могут вызывать самые разнообразные вирусы, в том числе аденовирусы, RS-вирусы, коронавирусы, вирус гриппа, Эпштейна–Барр вирус. Наличие экссудатов (наложений) на поверхности миндалин не является патогномоничным для стрептококкового тонзиллита: этот симптом может обнаруживаться и при заболевании вирусной этиологии [10]. Для клинической диагностики стрептококковой инфекции и принятия решения об антибиотикотерапии с успехом применяются специальные оценочные шкалы (шкала Мак-Айзека) и экспресс-тесты для определения БГСА в ротовой полости: они позволяют снизить количество ненужных антибиотиков.

Диарея. Это еще одна клиническая ситуация, когда антибиотики назначаются избыточно, не в соответствии с показаниями. Хотя диарейные инфекции вызываются самыми разнообразными патогенами, большинство случаев является самоограничивающимися и нуждаются лишь в адекватной регидратации. Антибиотики не показаны при водянистой диарее независимо от ее тяжести (за исключением случаев, когда есть основания подозревать холеру). Показанием для антибиотикотерапии является инвазивная диарея тяжелой, а в группах риска — средней степени тяжести (шигеллез, брюшной тиф, дизентериеподобные формы нетифоидного сальмонеллеза и кампилобактериоза, кишечный амебиаз и симптоматический лямблиоз) [11]. При отсутствии внекишечных очагов инфекции при диарее антибиотик рекомендуется применять в пероральной форме [11].

Почему врачи назначают ненужные антибиотики?

Существует немало разнообразных причин, почему врачи назначают антибиотики в случаях, когда, казалось бы, у пациента имеются симптомы, указывающие на вирусную природу инфекции. Любой человек, окончивший медицинский вуз, знает, что антибиотики не действуют на вирусы, и осведомлен о проблеме антибиотикорезистентности. При этом врач нередко считает, что его индивидуальное назначение вряд ли внесет какой-то вклад в эту проблему. И уверен, что негативные последствия этого одного неправильного назначения будут минимальны (если они вообще будут).

Рассматриваются следующие причины назначения антибиотиков вне показаний или нерационального выбора антибиотика.

Давление со стороны пациента. Необязательно прямая просьба о назначении антибиотика, хотя и такое — не редкость. Кто из педиатров не слышал фразу: «Нам бы что-нибудь по сильнее, чтобы ребенок быстро поправился». Даже когда ничего подобного родители не говорят, врач не хочет быть обвиненным в недостаточном лечении, в случае если заболевание протекает негладко. Иногда можно услышать мнение, что это давление существует лишь в представлении врача, которому кажется, что от него ожидают назначения антибиотиков. Однако, исследование M. Ashworth и соавт. показывает, что ограничение назначения антибиотиков приводит к снижению показателя удовлетворенности пациентов [12]. Значит, нужно больше образовывать пациентов!

Недостаток времени. В амбулаторных условиях врач имеет ограниченное время для приема пациента. Гораздо быстрее выписать рецепт, чем пускаться в длительные объяснения о природе болезни и отсутствии необходимости в тех или иных лекарствах. Чем меньше врач уделяет времени выслушиванию и информированию пациента (или его родителей), тем чаще ему приходится назначать антибиотики. И, наоборот, увеличение времени на беседу с пациентом позволяет не назначать ненужных лекарств без снижения показателя удовлетворенности [13].

Усталость врача. Существует такой психологический феномен — усталость от принятия решения. Суть его заключается в том, что качество принимаемых решений снижается по мере того, как много их принимается в течение длительного времени. Это в полной мере относится к работе врача, ведь каждый пациент — это принятие диагностически-терапевтического решения. Снижение качества решений врача к концу рабочего дня доказано в исследованиях: число антибиотиков, выписанных для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, к концу рабочей смены значительно увеличивается [14].

Давление фармкомпаний. В некоторых странах в качестве причины назначения врачами ненужных антибиотиков называют давление на врачей со стороны производителей антибактериальных препаратов через их медицинских представителей [15]. Желая увеличения продаж, компании вводят врачей в заблуждение по поводу показаний к назначению, при этом факты о побочных эффектах умалчиваются. Кроме того, нередко предоставляется недостоверная информация о препаратах конкурентов. Все это не только побуждает врача выписывать антибиотики, когда они не нужны, но и затрудняет рациональный выбор препарата. Справедливости ради скажем, что пока еще не закончился «коммерческий чes» некоторых наших коллег, доцентов, профессоров, читающих по стране «заказные лекции, вводящие в заблуждение врачей, слушающих эти выступления.

Объективные сложности. Рациональный выбор антибиотика, его дозировки и оптимальной продолжительности лечения базируется на нескольких переменных — пораженный орган, предполагаемый возбудитель, биодоступность препарата, особенности организма хозяина, региональные данные о чувствительности к антибиотикам. Достоверные методы этиологической диагностики нередко оказываются недоступными в реальной практике: диагноз того или иного заболевания устанавливается на основании его клинических проявлений. Клиницисты диагностируют и лечат инфекционные синдромы, точно не зная, а лишь предполагая возможный причинный агент. Также часто оказываются недоступны-

ми и местные данные о чувствительности возбудителей к антибиотикам.

«ПРАВИЛЬНАЯ» ДОЗА, «ПРАВИЛЬНАЯ» ДЛИТЕЛЬНОСТЬ

Нерациональная антибиотикотерапия — это не только «лишние», ненужные антибиотики. Это еще и неверный выбор препарата, дозы и/или продолжительности лечения. Польза такого «лечения» сомнительна, вред — очевиден. Неверно выбранный препарат не обеспечит эрадикации возбудителя и/или создаст для пациента повышенный риск побочных эффектов. Субингибирующие концентрации антибиотиков не окажут терапевтического действия, но будут способствовать мутагенезу, горизонтальному переносу генов и изменениям в экспрессии генов [16]. В свою очередь, индуцированная антибиотиками экспрессия генов может оказывать влияние на вирулентность инфекционного агента, в то время как повышенный мутагенез и горизонтальный перенос генов обеспечивают появление антибиотикорезистентных штаммов [16]. Таким образом, заниженная дозировка антибактериальных препаратов, равно как и несоблюдение пациентами схемы приема, создают необходимые условия для появления в циркуляции суперпатогенов — высоковирулентных и мультирезистентных.

Что касается продолжительности курса антибиотиков, то, к сожалению, в педиатрии она редко основывается на доказательствах (полученных в исследованиях), но часто — на мнении экспертов. В публикации с интригующим названием «5, 7, 10 или 14 дней: подходящая продолжительность лечения бактериемии, или пример 'антимикробного бинго'?» представлен анализ исследований, посвященных антибиотикотерапии бактериемии, связанной с инфекцией мочевых путей, у младенцев [17]. Автор указывает, что длительность парентеральной антибиотикотерапии при этом заболевании зависит от регламентов, принятых в конкретных клиниках, и колеблется от 7 до 14 сут. При этом продолжительность курса не зависит ни выраженности симптомов (она связана с факторами хозяина и видом микроорганизма), ни от риска развития рецидивов (его в основном определяет наличие анатомических дефектов). Поскольку в связи с редкостью данной патологии организовать сравнительные исследования крайне сложно, автор предлагает стремиться к более коротким курсам антибиотиков, уменьшая в индивидуальном порядке так называемые стандартные сроки. Основанием для сокращения курса предлагается считать клинический ответ ребенка на лечение и уровень биомаркеров бактериальной инфекции — С-реактивного белка и прокальцитонина.

В ряде исследований показано, что короткие курсы лечения высокими дозами антибиотиков при отдельных видах патологии имеют большую эффективность по сравнению с длительным применением низких доз. Короткие курсы минимизируют риск развития антибиотикорезистентности, а кроме того, дают приятные «бонусы» в виде снижения стоимости лечения и повышения приверженности пациентов [18].

Супербэги наступают!

Так ли уж безобидны индивидуальные неправильные назначения антибиотиков? К чему мы уверенно движемся, назначая амоксициллин-клавуланат при внезапной экзантеме, цефиксим при катаральном отите и цефтриаксон при ротавирусной диарее?

Ситуация напряженная, публикации о проблеме антибиотикорезистентности пестрят терминами «кризис»,

«катастрофические последствия» и «кошмарный сценарий». Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью получили жутковатое название «супербактерии» (они же «супербэги»). Антибиотики спасли множество жизней, и сегодня пока еще продолжают спасать. Будут ли спасать завтра — пока неясно. Тенденция просматривается неблагоприятная: на всех территориях стран-участниц Всемирной организации здравоохранения имеет место неуклонный рост выделения резистентной микрофлоры, как грамположительной, так и грамотрицательной. В наибольшей степени эта проблема коснулась возбудителей внутрибольничных инфекций: в 2008 г. L. Rice выделил группу патогенов с высоким уровнем антибактериальной устойчивости, ответственную за большинство внутрибольничных инфекций в США и дал ей название ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) [19]. Эти микроорганизмы весьма эффективно «спасаются» от действия практически всех имеющихся в наличии антибактериальных препаратов, оставляя врачей в беспомощности и создавая угрозу жизни пациентов [19].

Грамотрицательные бактерии с множественной антибактериальной устойчивостью создают проблему не только для взрослых пациентов, но и в педиатрической популяции. Так, когортное исследование, проведенное в 48 детских больницах США, показало рост числа пациентов, заболевшие у которых было вызвано мультирезистентными изолятами энтеробактерий: в 2007 г. их доля составила 0,2% от всех пациентов с инфекцией грамотрицательными энтеробактериями, а в 2015 г. — уже 1,5%. Такие дети крайне сложно поддавались лечению, длительность пребывания в стационаре и риск летального исхода у них были существенно выше, чем при заболеваниях, вызванных чувствительными штаммами [20]. Они не отвечали на терапию антибиотиками из группы выбора или группы резерва. Тяжесть заболевания вынуждала использовать для их лечения препараты, не предназначенные для педиатрической практики и небезопасные для детей, создавая риск развития серьезных побочных эффектов. Это первое исследование, демонстрирующее распространенность болезней, вызванных мультирезистентными бактериями у детей, и его результаты заставляют волноваться.

Далеко не одни только патогены группы ESKAPE демонстрируют высокий уровень антибактериальной устойчивости. На различных территориях обнаруживаются мультирезистентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria gonorrhoeae*, высоковирулентные фторхинолонрезистентные *Clostridium difficile*. Растет даже частота выделения устойчивых изолятов микроорганизмов, генетически мало подверженных изменчивости и медленно приобретающих резистентность, таких как, например, *Neisseria meningitidis* [21]. Хотя пенициллин по-прежнему остается препаратом выбора для лечения инвазивных менингококковых инфекций, выделение пенициллин-устойчивых изолятов все чаще побуждает клиницистов использовать для стартовой терапии цефалоспорины 3-го поколения [21].

Возрастающая доля мультирезистентных фенотипов бактерий является эволюционным ответом на широкое использование противомикробных препаратов. Обширное и часто ненужное применение антибиотиков

* ESKAPE (убегать, спасаться): в данном случае — акроним, составленный из начальных звуков названий возбудителей, входящих в группу.

в медицинской практике (которое складывается из тех самых «безобидных» индивидуальных назначений) стимулирует этот эволюционный отклик.

НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НЕ БУДЕТ?!

Наивно надеяться, что средством от кризиса антибиотикорезистентности может послужить создание новых антибиотиков. Количество новых антибиотиков, находящихся в стадии разработки, весьма невелико, а принципиально новых соединений среди них — еще меньше. На стадии клинических исследований находится несколько препаратов, направленных на метициллинрезистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), но против ряда грамотрицательных микроорганизмов (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*) не создается ничего принципиально нового [22]. Для фармацевтических компаний создание новых антибиотиков экономически нецелесообразно. Это сложный процесс, требующий серьезных финансовых вложений, тогда как конечного продукта нужно немного: антибиотики необходимы лишь ограниченному числу людей, а курсы лечения короткие. Кроме того, растущая антибиотикорезистентность бактерий обуславливает политику сдержанности в отношении применения новых антибиотиков. Ведущие специалисты в области микробиологии и инфекционных болезней рекомендуют в качестве стартовых «старые» препараты, зарезервировав новые для случаев, резистентных к терапии. Эта в целом правильная тактика еще более ограничивает использование новых антибиотиков, сделав инвестирование в их разработку и производство совсем уж экономически необоснованными [23]. Фармацевтическим компаниям более выгодно производить лекарства для лечения хронических заболеваний, таких как диабет, бронхиальная астма, болезни нервной системы [24].

Ограничить назначение — сохранить эффективность

Поскольку появления новых препаратов в ближайшее время нам ждать не приходится, необходимо сохранить эффективность старых антибиотиков путем ограничения их использования. Недавний кокрейновский обзор продемонстрировал убедительные доказательства того, что ограничение использования антибиотиков у стационарных пациентов является эффективной стратегией [25]. И не только в контексте борьбы с антибиотикорезистентностью: в стационарах, ограничивающих антибиотикотерапию, отмечалось сокращение продолжительности пребывания пациента, при этом ограничение антибиотиков не сопровождалось увеличением летальности!

Другой эффективной стратегией оказалась отсрочка антибактериальной терапии. Эксперты Сотрудничества Кокрейн исследовали эффект этой стратегии в лечении острых инфекций дыхательных путей, в том числе у пациентов с кашлем (бронхит) и болью в горле, а также при инфекциях среднего уха [8]. Был проведен анализ 11 исследований, включающих 3555 пациентов (детей и взрослых: сравнивались три подхода к лечению — немедленное начало антибиотикотерапии, отсроченное начало и отсутствие антибиотикотерапии. Под отсроченным началом понималась ситуация, когда антибиотик назначался с рекомендацией задержать на некоторое время начало его приема в расчете на уменьшение симптомов без воздействия антибиотикотерапии. Результаты анализа показали, что продолжительность основных симптомов респираторных инфек-

ций (лихорадка, боль, недомогание, кашель, насморк) не имела различий во всех трех группах пациентов. Не было обнаружено и различий в количестве осложнений. Иными словами, получал ли пациент антибиотик сразу, с отсрочкой или вовсе не получал — заболевание его продолжалось одинаковое время, и число осложнений было одинаковым. Немедленная антибиотикотерапия имела незначительное преимущество перед отсроченной только в уменьшении симптомов среднего отита и боли в горле. Следует отметить, что только 31% пациентов, которым антибиотикотерапия была отсрочена, в конечном итоге пришлось дать антибиотики. Исходя из этих результатов, авторы обзора рекомендуют в случае неуверенности в диагнозе отсрочить начало антибиотикотерапии — приемлемый компромисс, который позволит значительно снизить ненужное потребление антибиотиков.

ЧТО ЕЩЕ МОЖНО СДЕЛАТЬ?

Ограничение или отсрочка назначения антибиотиков — несомненно, эффективные стратегии. Однако, как указывалось выше, они ассоциированы со снижением удовлетворенности пациентов. Значит, и врачам не слишком интересно их применять: кому нужны конфликты и жалобы?! Чтобы не снижать удовлетворенность, с пациентом/родителями разговаривать надо, а у врача времени нет!

Для решения этой проблемы придуманы всевозможные техники. Например, комментарии по ходу осмотра: «Так, небольшая краснота в горле», «В легких чисто, хрипов нет». Это не требует дополнительного времени, но успокаивает мать, внушает ей мысль, что с ребенком ничего страшного не происходит, а доктор — знающий и внимательный. Или, чтобы обосновать ненужность антибиотиков, неоднократно подчеркивать в разговоре вирусную природу болезни: «У вашего ребенка вирусный назофарингит», «Вирусный насморк может тянуться и три недели».

Сохраняет время врача и позволяет ограничить назначение антибиотиков без снижения удовлетворенности пациентов предоставление им письменной (печатной) информации [26]: это могут быть листовки с информацией о заболевании, лекарственном препарате или стандартизованный «симптоматический рецепт», содержащий общие указания (больше пить, проветривать комнату) и вписанные врачом назначенные ребенку средства «от кашля», «от насморка».

Правильности решения о назначении (или отказе от назначения) антибиотиков значительно способствует использование экспресс-методов диагностики. Экспресс-тест для определения БГСА дает возможность выявлять пациентов со стрептококковым фаринготонзиллитом и проводить антибиотикотерапию прицельно. Упомянутые выше биомаркеры бактериальных инфекций (С-реактивный белок и прокальцитонин) полезны для принятия решения о старте или прекращении антибактериальной терапии, например для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний [27]. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы использовать их в случаях других инфекций, в том числе в качестве надежного маркера безопасной отмены антибиотиков при инфекциях кровотока.

Кроме того, для оптимизации назначений антибиотиков необходима разработка рекомендаций различного уровня — от национальных руководств, цель которых — повышение образования врачей, до стандартных

протоколов с простыми алгоритмами, помогающих с принятием решения в конкретных клинических ситуациях. Рекомендации должны быть составлены на основе принципов доказательной медицины и базироваться на глобальном анализе литературных данных. И должны регулярно пересматриваться. Так, для стандартных рекомендаций по лечению (обычно адаптированных из национальных руководств) предлагается пересмотр через год — для устранения ошибок и неточностей, а в дальнейшем — каждые 2–3 года [28, 29].

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы стали жертвой огромного успеха антибиотиков. При правильном применении они пока еще позволяют эффективно бороться с бактериальной инфекцией и спасают жизни. При неправильном — приводят к появлению мультирезистентных суперпатогенов и создают риск побочных эффектов. Мы должны применять их правильно. Иного пути нет: если мы сегодня не признаем своих ошибок, не остановимся, завтра и пневмония может стать смертельной болезнью, не говоря уж о бактериальном менингите, перитоните или сепсисе. Обобщение вышеизложенного материала позволило сформулировать и представить вниманию коллег следующие правила применения антибиотиков.

Правила для врачей

1. Применять строгие диагностические критерии и назначать антибиотик только при полной уверенности в бактериальной этиологии заболевания.
2. Не назначать рутинно антибиотики при длительной лихорадке, кашле или насморке: затяжное течение заболевания — это еще не показание к антибиотикотерапии.
3. В случаях когда полной уверенности в бактериальной этиологии заболевания нет, у нетяжелых больных целесообразна стратегия отсрочки начала антибактериальной терапии.
4. Отменять антибиотик сразу, как только станет понятно, что он был назначен напрасно.
5. Ни при каких условиях не снижать рекомендованной производителем дозы и не уменьшать кратности.
6. Не использовать антибиотики широкого спектра действия в случаях, когда ожидаемо должны работать препараты узкого спектра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Лихорадка неясной этиологии у детей // *Инфекционные болезни*. — 2008. — Т.6. — №2 — С. 76–81. [Tatochenko VK, Bakradze MD. Fever of unknown etiology in children. *Infectious diseases*. 2008;6(2):76–81. (In Russ).]
2. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Костюшина И.С., и др. Инфекция мочевыводящих путей у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4 — С. 124–128. [Margieva TV, Komarova OV, Kostushina IS, et al. Urinary tract infection in children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):124–128. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i4.1077.
3. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. doi:10.1001/jama.2016.4151.
4. Alili-Idrizi E, Dauti M, Malaj L. Irrational prescribing of antibiotics in pediatric outpatients: a need for change. *JPS*. 2015;7:228–229. doi: 10.17334/jps.09285.
5. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480. doi: 10.1186/s13054-014-0480-6.
6. Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. *BMJ*. 2003;327(7423):1094–1097. doi: 10.1136/bmj.327.7423.1094.

7. Комбинирование антибиотиков — мощный инструмент, который может как помогать в борьбе с резистентностью, так и способствовать ее развитию. Следует использовать только комбинации антибиотиков с доказанной эффективностью и только в особых случаях.
8. Не назначать парентеральные препараты в амбулаторных условиях.
9. Не назначать немедленно новые антибиотики, недавно появившиеся на рынке: их следует зарезервировать для случаев, вызванных мультирезистентными патогенами, когда другие препараты оказываются неэффективными.
10. При выборе препарата руководствоваться национальными руководствами и региональными данными о чувствительности микроорганизмов, а не рекламными буклетами и лекциями от фармкомпаний.

Правила для пациентов

1. Не просить врача о назначении антибиотиков.
2. Не покупать и не применять антибиотики самостоятельно, без назначения врача.
3. Помнить, что большинство детских инфекций не лечится антибиотиками, их назначение при вирусных инфекциях не ускоряет выздоровления и не предупреждает осложнений.
4. Если врач назначил антибиотик — следует его принимать, отказ выполнять рекомендации может привести к серьезным последствиям.
5. Недопустима самостоятельная замена препарата, даже если знакомый врач по телефону порекомендовал «новый» или «более сильный» препарат.
6. Тщательно соблюдать схему приема антибиотиков, не пропускать очередной дозы, не снижать рекомендованной дозы самостоятельно.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

С.В. Ильина <http://orcid.org/0000-0001-7222-67601>

7. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
8. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
9. Vicedomini D, Lalinga G, Lugli N, D'Avino A. [Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office. (In Italian).] *Minerva Pediatr*. 2014;66(1):69–76.
10. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):328–332. doi: 10.1016/j.jmii.2010.08.009.
11. [worldgastroenterology.org](http://www.worldgastroenterology.org) [Internet]. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO; February 2012 [cited 2017 Feb 13]. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf.
12. Ashworth M, White P, Jongsmas H, et al. Antibiotic prescribing and patient satisfaction in primary care in England: cross-sectional analysis of national patient survey data and prescribing data. *Br J Gen Pract*. 2016;66(642):e40–e46. doi: 10.3399/bjgp15X688105.
13. Lundkvist J, Akerlind I, Borgquist L, Molstad S. The more time spent on listening, the less time spent on prescribing antibiotics in

general practice. *Fam Pract.* 2002;19(6):638–640. doi: 10.1093/fampra/19.6.638.

14. Linder JA, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Time of day and the decision to prescribe antibiotics. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):2029–2031. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5225.

15. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, et al. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(5):665–680. doi: 10.1586/14787210.2015.1025057.

16. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes.* 2014;5(1):3–4. doi: 10.4161/gmic.28027.

17. Riordan A. 5, 7, 10 or 14 days: appropriate duration of treatment for bacteraemia or an example of 'antimicrobial bingo'? *Arch Dis Child.* 2016;101(2):117–118. doi: 10.1136/archdischild-2015-309132.

18. Le Doare K, Barker CI, Irwin A, Sharland M. Improving antibiotic prescribing for children in the resource-poor setting. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):446–455. doi: 10.1111/bcp.12320.

19. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079–1081. doi: 10.1086/533452.

20. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant enterobacteriaceae in children, 2007–2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;093. doi: 10.1093/jpids/piw093.

21. Bertrand S, Carion F, Wintjens R, Mathys V, Vanhoof R. Evolutionary Changes in Antimicrobial Resistance of Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates in Belgium from 2000 to 2010: Increasing Prevalence of Penicillin Nonsusceptibility Antimicrob. *Agents Chemother.* May 2012;56(5):2268–2272. doi:10.1128/AAC.06310-11.

22. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1–12. doi: 10.1086/595011.

23. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(3):249–253. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4.

24. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40(4):277–283.

25. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

26. O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011360. doi: 10.1002/14651858.CD011360.pub2.

27. Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med.* 2011;105(12):1939–1945. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.003.

28. Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan.* 2001;16(1):13–20. doi: 10.1093/heapol/16.1.13.

29. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782 [Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782]

DOI: 10.15690/pf.v14i6.1835

В.К. Таточенко

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть.

Комментарий к статье С.В. Ильиной «Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать»

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила: 20.12.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

(Для цитирования: Таточенко В.К. Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть. Комментарий к статье С.В. Ильиной «Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать». *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 514–519. doi: 10.15690/pf.v14i6.1835)

Статья С.В. Ильиной посвящена важнейшей теме современности — борьбе с нарастающей резистентностью возбудителей к антибиотикам, делающей их бесполезными при соответствующих инфекциях.

Данная статья — не первая на эту тему, она содержит все правильные положения, ссылки на достоверные источники (в основном зарубежные), так что основные ее положения следует, без сомнения, поддержать. В статье