

Дополнительное медикаментозное сопровождение антибиотикотерапии: забота о пациенте или неоправданная полипрагмазия?



Антибиотики – одно из наиболее значимых достижений современной медицины. Применение средств этого класса позволило человечеству спасти миллионы жизней. В арсенале современной терапии очень мало лекарственных средств, способных не только улучшить состояние больного, но и полностью ликвидировать заболевание. Однако, как и какой-либо другой инструмент, антибактериальные препараты (АБП) требуют взвешиваемого назначения с учетом возможных нежелательных явлений, связанных с их приемом. Часто врачи, пытаясь оградить пациента от таких проявлений, прибегают к дополнительному «профилактическому» использованию лекарственных средств различных классов. Однако гипотеза о целесообразности такого сопроводительного лечения в последние годы все чаще поддается критике. J. de Jong и соавт. (2011) было показано, что дополнительная профилактическая терапия (средства, влияющие на функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), препараты для местного применения при заболеваниях кожи, антигистаминные, противогрибковые и противодиарейные средства) до начала антибиотикотерапии (АБТ) детям до 6 лет (число участников превышало 105 тыс.) не сопровождалось различиями в численности побочных эффектов и признано неоправданной полипрагмазией.

Сегодня на вопросы, касающиеся сопроводительной терапии при приеме АБП, отвечают заведующий кафедрой педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Леонид Сергеевич Овчаренко и ассистент кафедры, кандидат медицинских наук Андрей Александрович Вертегел.

Мнение 1. «Пробиотики – необходимое дополнение к антибиотикотерапии»

Если вещь умеренно хороша,
значит, она не так хороша, как должна быть.
Томас Пейн



Комментарий экспертов: «Доказано, что изменение состава кишечной микрофлоры на фоне АБТ (чаще – при использовании АБП широкого спектра, в частности цефалоспоринов, фторхинолонов) может приводить к развитию антибиотикассоциированной диареи (ААД); предрасполагающими факторами могут выступать тяжелое состояние пациента, детский/пожилой возраст, снижение иммунитета, воздействие внутрибольничных патогенов и др.

Для предотвращения и лечения ААД широко используются пробиотики в силу возможного иммуномодулирующего эффекта; антагонистической противомикробной активности пробиотических бактерий; механизмов, обеспечивающих непрямо воздействие пробиотических штаммов на среду обитания патогенных микроорганизмов, метаболические системы макроорганизма и обмен пищевых компонентов внутри биоценоза. Однако, при видимой простоте решения проблемы ААД у детей путем рутинного профилактического использования пробиотиков результаты современных исследований неоднозначны и противоречивы, а реализация указанного подхода имеет определенные ограничения и трудности. В настоящее время накоплено достаточно большое количество данных относительно применения пробиотиков на фоне АБТ.

В пользу применения пробиотиков свидетельствуют результаты работы С. J. Koning и соавт. (2008): применение пробиотиков у здоровых добровольцев, получавших АБТ или плацебо, в рамках плацебо контролируемого двойного слепого исследования сопровождалось уменьшением количества эпизодов диареи (вместе с тем существенные различия в составе микрофлоры кишечника и ее метаболической активности отсутствовали). Положительный эффект пробиотиков в отношении ААД показан в работах А. А. Kamdeu Fansi и соавт. (2012; частота ААД ниже по сравнению с таковой на фоне приема плацебо), М. Ruzsyczynski и соавт. (2008; назначение L. rhamnosus (штаммы E/N, Oxy, Pen) детям, получающим АБТ, снижало риск любой диареи) и др. Высказано мнение (М. Hickson, 2011), что пробиотики предотвращают диарею путем изменения микрофлоры с сопутствующим усилением брожения углеводов и/или за счет конкурентного ингибирования роста патогенных микроорганизмов.

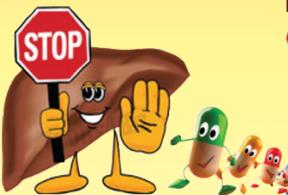
С другой стороны, многие авторы указывают, что эффективность молочнокислых бактерий в профилактике ААД достаточно сомнительна: на недостаточности убедительной доказательной базы их использования в лечении колитов, вызванных Clostridium, акцентируют внимание S. Leekha и соавт. (2011); не продемонстрировало должного эффекта применение Saccharomyces boulardii 500 мг/сут с целью профилактики ААД на фоне приема амоксициллина (M. V. Bravo et al., 2008); J. M. Tung и соавт. (2009) выявили положительный эффект S. boulardii у некоторых групп больных, но воздержались от рекомендации к их применению в силу ограниченного количества данных; отсутствовало какое-либо влияние потребления пробиотического йогурта на частоту ААД у детей старше 1 года, параллельно получавших АБП, –11 и 14% соответственно (S. Conway et al., 2007); согласно метаанализу P. B. Kale-Pradhan (2010), назначение Lactobacillus с целью профилактики ААД продемонстрировало эффект только во взрослой популяции, положительные изменения у детей отсутствовали.

Эффективность профилактики развития диареи на фоне АБТ зависит от ряда факторов, в числе которых – механизм ее развития. Например, эритромицин и клавуланат обуславливают возникновение диареи за счет прокинетического влияния – причины, не связанной с изменением состава микрофлоры. Такая причина не требует назначения пробиотиков и результативно купируется приемом АБП в начале еды.

Принимая во внимание, что позиции стартовых антибактериальных средств для применения у детей в Украине четко определены национальными протоколами, **а эффективность и безопасность использования пробиотиков для профилактики ААД у детей еще окончательно не определена**, единственным выходом из сложившейся ситуации представляется рациональный выбор антибиотика первой линии».

Мнение 3. «Назначая антибиотики, защищай печень»

Опасность тем страшней,
чем она маловероятней.
Джон Гусуорси



Комментарий экспертов: «Гепатотоксические реакции могут быть ассоциированы с любым АБП. В том числе это касается макролидов, которые считаются одними из наиболее безопасных средств в отношении влияния на печень: в настоящее время возможность токсического действия установлена для всех эфиров эритромицина (повышается уровень ферментов цитолиза, холестатического гепатита и др.), кларитромицина и в меньшей мере для азитромицина (аннотации к препарату содержат указания на увеличение вероятности гепатонекроза, острой печеночной недостаточности, летального исхода), однако для его реализации, как правило, требуется наличие предрасполагающих факторов (повышенные дозировки АБП, генетическая предрасположенность, коморбидная патология, прием средств, оказывающих синергическое действие, и др.).

Чаще указанные нежелательные явления регистрируются на фоне приема некоторых фторхинолонов, противотуберкулезных средств (последние могут вызывать как повышение активности печеночных ферментов, так и острый гепатит, молниеносную печеночную недостаточность); потенцирующее негативное влияние на печень демонстрируют, по данным FDA, комбинации азитромицина с ацетаминофеном. Препараты с доказанным токсическим влиянием запрещены/ограничены к использованию в практике регуляторными органами большинства стран, а их инструкции содержат соответствующие предостережения.

Поскольку информативные инструменты для оценки возможного риска нарушений функции печени отсутствуют, следует придерживаться разумного подхода при назначении АБП.

В литературе представлены данные о следующих эпизодах гепатотоксичности: случаях лекарственно-индуцированного токсического гепатита у пациента, получавшего цефтриаксон в качестве стартового АБП при остром тонзиллите, что противоречит действующим рекомендациям (E. Peker et al., 2009), лекарственного гепатита у больного, принимавшего цефдинир (пероральный цефалоспориин III поколения) для лечения острого фарингита (J. Chen, J. Ahmad, 2011) и др. Прослеживается четкая прямая

взаимосвязь частоты гепатотоксических реакций с несоответствием назначаемых схем лечения общепринятым согласительным документам.

Анализ зарегистрированных случаев повреждения печени на фоне использования амоксициллина/клавуланата, выполненный в 2011 г., выявил у некоторых больных генетическую предрасположенность к формированию нарушений со стороны печени, связанную с несколькими локусами комплекса гистосовместимости HLA. К сожалению, определение HLA-генотипов имеет низкую положительную прогностическую ценность, что ограничивает использование теста в практике. Поскольку для большинства пациентов применение амоксициллина/клавуланата является безопасным, по нашему мнению, ранняя оценка риска гепатотоксических реакций не требуется.

Как правило, у больных с дисфункцией печени улучшение наступает сразу после отмены причинного АБП (согласно S. David J. P. Hamilton (2010) прекращение АБТ рекомендуется при 8-кратном превышении нормальных уровней АЛТ; при 5-кратном превышении нормальных уровней АЛТ в течение ≥3 нед; в случае 3-кратного повышения уровня АЛТ и 2-кратного – билирубина; на фоне удлинения протромбинового времени в 1,5 раза; при условии выраженной симптоматики).

Главными профилактическими мероприятиями выступают повышение информированности медицинских специалистов, рациональное и регламентированное руководствами применение АБП, динамический мониторинг состояния пациентов с патологией гепатобилиарной системой или наследственной предрасположенностью. Основополагающее значение имеет минимизация медикаментозных влияний в противовес распространенной ошибочной тактике расширения количества препаратов, назначаемых больному с благородной целью «защиты печени» по просьбам или настоянию его родственников и близких. Первым и важным шагом относительно гепатопротекции признан взвешивый и тщательный выбор АБП с учетом состояния пациента и утвержденных клинических рекомендаций».

В практике клинициста не являются редкостью ситуации, когда пациент со священным трепетом перечисляет возможные побочные эффекты, указанные в аннотации к препарату, стимулируя врача к дополнительному назначению «перестраховочной» терапии. Некоторые эксперты высказывают мнения, что обширный и подробный перечень нежелательных явлений в инструкции – своего рода свидетельство добросовестности фармпроизводителя, стремящегося проинформировать потребителя даже о крайне маловероятных побочных эффектах.

Иногда при наличии отягчающих факторов действительно есть необходимость назначения пробиотиков, АГП, гепатопротекторов в качестве «эскорта» АБП, однако в большинстве случаев подобная тактика – следствие гиперболизации проблемы, обуславливающая возникновение дополнительных рисков для пациента.

Мнение 2. «Антигистаминные препараты могут защитить от аллергии при приеме антибиотиков»

В действительности все выглядит иначе,
чем на самом деле.
Станислав Ежи Лец



Комментарий экспертов: «Среди различных классов АБП чаще других причиной сенсибилизации становятся β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины) и триметоприм/сульфаметоксазол. Между тем, как указывают S. Kamboj и соавт. (2011), количество истинных аллергических (иммунологических) реакций в общей структуре нежелательных явлений невелико: детальный анализ эпизодов «потенциальной аллергии», возникшей после применения пенициллинов у взрослых, позволил констатировать наличие истинных аллергических реакций только в 10% случаев; у 87 из 96 детей, имевших в анамнезе эпизоды непереносимости АБП (пенициллинов – 52, цефалоспоринов – 7, азитромицина – 24, клндамицина – 4), при проведении провокационных проб сенсибилизация не была подтверждена. Следовательно, истинных случаев аллергии существенно меньше, чем установленных диагнозов.

Не секрет, что большинство детей, у которых была зарегистрирована кожная симптоматика на фоне приема β-лактамов, в дальнейшем воспринимаются врачами как имеющие аллергию на эти средства без должного подтверждения данного диагноза. Вместе с тем, ретроспективное 10-летнее исследование позволило сделать вывод, что только 3,3% детей имели аллергию к средствам этого класса.

Выявить лекарственную аллергию можно с помощью провокационных тестов; обязательным условием является выполнение их аллергологом. Несколькими осложнениями лечебные и профилактические мероприятия, а также установление причинно-следственной связи длительной скрытый период с момента АБТ до появления первых симптомов – от 3 до 105 дней (S. G. Um et al., 2010).

Установлено, что клиническая симптоматика гиперчувствительности к АБП выходит за рамки реакций немедленного типа, обусловленных выбросом гистамина, поэтому рутинное использование антигистаминных препаратов (АГП) с целью лечения и профилактики данных состояний не имеет клинических обоснований.

В качестве приоритетного метода профилактики аллергических реакций на фоне АБТ эксперты рассматривают десенсибилизацию (A. Liu et al., 2001; H. de Groot, W. M. Mulder, 2010), проводимую под контролем подготовленного аллерголога или иммунолога в условиях стационара (целесообразна в случае IgE-опосредованных реакций). Данные в отношении профилактического использования АГП и глюкокортикоидов авторы считают противоречивыми и не имеющими убедительных доказательств (H. de Groot, W. M. Mulder, 2010). В пользу ограничительной тактики относительно приема АГП свидетельствует возможное удлинение интервала QT с повышенным риском развития аритмии.

Аллергия на пыльцу, АБП других классов, продукты не должна становиться причиной отказа от назначения β-лактамов – эффективных и безопасных препаратов, являющихся основополагающими в арсенале педиатра среди средств, применяющихся с целью лечения респираторной патологии».