

Обзор потребления антимикробных препаратов у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями

В.В. Зубков, И.И. Рюмина, Н.В. Евтеева, Т.В. Припутневич, С.Д. Митрохин, В.Л. Тютюнник

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

The review of the use of antimicrobial agents in neonates with infectious and inflammatory diseases

V.V. Zubkov, I.I. Ryumina, N.V. Evteeva, T.V. Priputnevich, S.D. Mitrokhin, V.L. Tyutyunnik

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

Цель исследования: определить частоту назначения антимикробных препаратов различных групп и их комбинации, продолжительность и количество курсов у новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями для оптимизации антимикробной терапии и повышения качества неонатологической помощи. Ретроспективно проведен анализ 3181 истории болезни новорожденных детей с 2006 по 2011 г. Выделена группа из 1887 новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, получавших антимикробную терапию. Для оценки частоты применения антимикробных препаратов использовали обзор потребления лекарственных средств, который рекомендуется для исследований в области неонатологии. После проведенного клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний и анализа обоснованности проведения антимикробной терапии было сокращено назначение препаратов у новорожденных до 50% в период 2007—2011 гг, что позволило существенно уменьшить экономические затраты без снижения качества лечения. **Заключение:** для оптимизации тактики и стратегии антимикробной терапии необходимо создание внутренних и национальных протоколов ведения новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Использование внутреннего аудита на основании принятых протоколов позволяет определить основные тактические ошибки при назначении антимикробных препаратов.

Ключевые слова: новорожденный, инфекционно-воспалительные заболевания, обзор потребления лекарственных средств, антимикробный препарат.

Objective: to determine the frequency of use of antimicrobial agents of different groups and their combination and the duration and number of courses in neonatal infants with infectious and inflammatory diseases to optimize antimicrobial therapy and to improve the quality of neonatal care. 3181 neonatal case histories from 2006 to 2011 were retrospectively analyzed. A group of 1887 newborn infants with infectious and inflammatory diseases, who received antimicrobial therapy, was identified. The drug use review recommended for neonatology studies was applied to estimate the frequency of use of antimicrobial agents. In 2007—2011, there was as high as 50% reduction in the use of drugs in neonates after the performed clinical audit of infectious and inflammatory diseases and the analysis of the rationale for antimicrobial therapy, which allowed the economic cost to be lowered without diminishing the quality of treatment. **Conclusion:** internal and national management protocols for newborn infants with infectious and inflammatory diseases should be developed to optimize the tactics and strategy of antimicrobial therapy; the use of an internal audit on the basis of the accepted protocols permits determination of tactical errors in prescribing the antimicrobial drugs.

Key words: neonatal infant, infectious and inflammatory diseases, drug use review, antimicrobial agent.

Инфекционно-воспалительные заболевания являются одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности новорожденных. Проведение ранней диагностики остается сложным, что нередко приводит к избыточному назначению лекарственных средств, прежде всего антимикробных препаратов.

В отечественных и зарубежных публикациях часто встречаются работы, касающиеся фармакоэпидемиологических исследований у взрослых и детей старшего возраста, и можно найти лишь единичные исследования у новорожденных детей [1, 2].

Цель исследования: определить частоту назначения антимикробных препаратов различных групп и их комбинаций, продолжительность и количество курсов у новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями для оптимизации антимикробной терапии и повышения качества неонатологической помощи.

Дизайн исследования: ретроспективный анализ историй болезни новорожденных различного гестационного возраста с инфекционно-воспалительными заболеваниями, обзор и оценка получаемой информации по использованию лекарственных препаратов, относящихся к группе «Антибиотики».

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 2:12–16

Адрес для корреспонденции: Зубков Виктор Васильевич — к.м.н., ст.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Рюмина Ирина Ивановна — д.м.н., рук. отделения
Евтеева Наталья Васильевна — к.м.н., зав. отделением
Припутневич Татьяна Валерьевна — к.м.н., гл.н.с. лаборатории микробиологии
Митрохин Сергей Дмитриевич — д.м.н., зав. лабораторией
Тютюнник Виктор Леонидович — д.м.н., гл. врач

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проведен анализ 3181 истории болезни новорожденных детей, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в лечебном учреждении Центрального федерального округа с 2006 по 2011 г. Из этой когорты 1887 новорожденных (доношенных 49%, недоношенных 51%) составили группу больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, получавших антимикробные препараты. Средняя масса тела при рождении — 2370 ± 550 г, средний гестационный возраст — от 36 до 41 нед. Средний койко-день пребывания в стационаре — 12,4.

Фармакоэпидемиологические исследования у новорожденных затруднены в силу отсутствия специальных методов анализа, которые можно применить в неонатологической практике [1]. Широко используемая методология DDD¹, т.е. определение средней поддерживающей суточной дозы лекарственного средства для взрослого человека массой тела 70 кг, не может применяться у новорожденных исходя из данного определения [3].

Для оценки частоты применения антимикробных препаратов у новорожденных мы использовали обзор потребления лекарственных средств, который

¹ DDD — лечебная доза препарата, за исключением лекарственных средств, предназначенных для профилактического применения.

рекомендуется для исследований в области неонатологии. Исследование обзора потребления позволяет установить частоту употребления, длительность курса лекарственного средства [1, 3–5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних лет возросло количество больных, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, что обусловлено увеличением количества родов в данном лечебном учреждении с 1500 до 4500, в том числе патологических родов при осложненном течении беременности у женщин с тяжелой акушерской и соматической патологией (табл. 1). Структура инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, получивших лечение в отделении в течение 2006–2011 гг., представлена в табл. 2.

Известно, что чем меньше гестационный возраст ребенка и масса тела при рождении, тем больше длительность его пребывания в стационаре. Это способствует колонизации госпитальными штаммами микроорганизмов, в частности, резистентными ко многим антимикробным препаратам, в том числе из группы резерва. Следует отметить, что 55% детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (сепсис, пневмония, омфалит, ринит, конъюнктивит, везикулез, энтероколит) поступали в отделение до 72 ч жизни, что позволяет предположить врожденный характер инфекционных заболеваний.

Таблица 1. Количество доношенных и недоношенных новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в 2006–2011 гг.

Группа	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Всего детей, абс.	511	560	495	450	547	618
Доношенные, %	66	67	57	43	44	49
Недоношенные, %	34	33	43	57	56	51
Больные с инфекционно-воспалительными заболеваниями, абс.	415	356	405	285	229	197

Таблица 2. Структура основных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в 2006–2011 гг. (n=1887)

Нозологическая форма	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Омфалит	129	104	99	44	24	6
Конъюнктивит	74	63	64	60	34	16
Ринит	54	8	37	24	26	13
Сепсис	14	0	2	5	1	5
Врожденная пневмония	113	158	170	109	99	130
Неонатальная пневмония	17	11	26	28	38	17
Энтероколит	1	1	5	12	4	8
Везикулез	11	5	2	2	3	2
Всего	415	356	405	285	229	197

Примечание. Указано число больных.

Анализ структуры инфекционно-воспалительных заболеваний показал, что с 2006 по 2011 г. произошло снижение частоты указанной патологии, в том числе снижение удельного веса омфалитов — с 31 до 3%, конъюнктивитов — с 17,8 до 8,1%, ринитов — с 13,8 до 6,6%, везикулеза — с 2,6 до 1%, сепсиса — с 3,3 до 2,5%. Частота врожденной пневмонии в структуре заболеваемости увеличилась с 27,2% в 2006 г. до 44,4% в 2007 г. и оставалась стабильной в течение последующих 3 лет. В 2011 г. наблюдалось увеличение частоты врожденной пневмонии до 65% в структуре общей заболеваемости. Это можно объяснить увеличением на 12% количества всех детей, поступивших в отделение, а также увеличением количества недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой и очень низкой массой тела с 33% в 2006 г. до 51% в 2011 г.

С целью оценки качества оказания помощи новорожденным был проведен клинический аудит всех случаев инфекционно-воспалительных заболеваний с учетом использования современных и объективных критериев постановки диагноза и обоснованности назначения антимикробных препаратов. Анализ использования антимикробных препаратов у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями с учетом группы антибиотиков, частоты применения, длительности курсов, комбинации, смены антибактериальных препаратов представлен на рис 1.

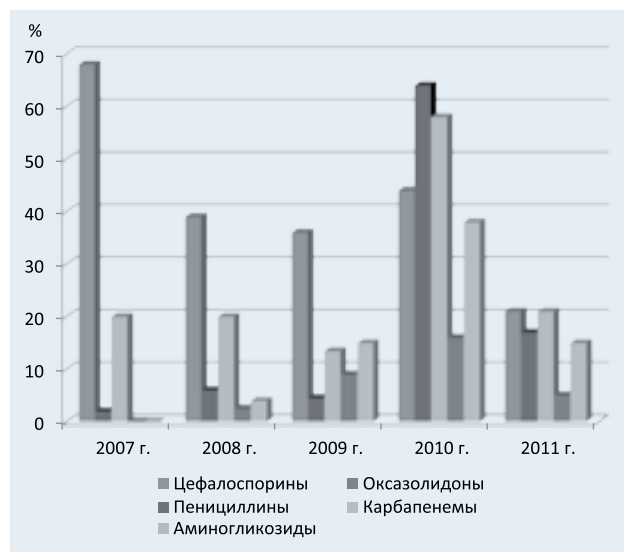


Рис. 1. Использование антибактериальных препаратов различных групп.

Установлено, что начиная с 2007 г. частота использования цефалоспоринов в течение 4 лет снизилась до 21%, в то время как частота использования аминогликозидов 2-го и 3-го поколений практически не менялась. Достаточно стабильной остается частота применения гликопептидов. Антибиотики пенициллинового ряда стали использоваться к 2011 г. чаще, отмечено увеличение частоты назначения препара-

тов этой группы с 2 до 25%, прежде всего, в качестве стартовой эмпирической терапии.

Большая часть (58,4%) новорожденных детей получили один курс антибиотиков, 41,6% — от 2 до 4 курсов. Чаще всего (43,2%) в качестве стартового курса антибактериальной терапии использовали сочетание аминогликозида и цефалоспорины 3-го поколения. Из аминогликозидов чаще применяли амикацин (26,5%), нетромицин (23,6%), гентамицин (4,05%). Из цефалоспоринов в подавляющем большинстве случаев назначались антибиотики 3-го поколения — цефтриаксон (23,6%), цефоперазон + сульбактам (13,8%), цефотаксим (4,7%), цефтазидим (2,8%). Подавляющее большинство (78,8%) детей получали комбинацию антибиотиков пенициллинового ряда и аминогликозидов. Комбинация таких антибиотиков, как гликопептиды с аминогликозидами, цефалоспорины, оксазолидиноны в среднем использовалась с частотой от 5 до 15% случаев, чаще вторым курсом. Длительность одного курса у 70% детей была до 7 дней включительно, у 30% — более 7 дней, максимальная продолжительность курса составила 21 день.

Детям при тяжелом течении инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония и др.) в отдельных случаях по жизненным показаниям назначались комбинации фторхинолонов и оксазолидонов. Однако следует подчеркнуть, что в 2011 г. удалось полностью отказаться от использования фторхинолонов, назначение которых детям противопоказано [6].

До 2008 г. антимикробная терапия одним препаратом проводилась у 44,1% детей. Чаще всего при монотерапии стартовыми препаратами были цефалоспорины 3-го поколения (в 80% случаев), второе место занимали антибиотики пенициллинового ряда (в 15%), у 5% детей терапия начиналась с назначения аминогликозидов. Из цефалоспоринов чаще всего использовались антибиотики 3-го поколения — цефтриаксон (35%), цефоперазон + сульбактам (30%), цефотаксим (15%), цефтазидим (10%), цефоперазон (10%). Из пенициллинов назначались защищенные аминопенициллины (амоксилав, аугментин), из аминогликозидов чаще всего нетромицин (44%). Комбинация таких антибиотиков, как гликопептиды с аминогликозидами, цефалоспорины, оксазолидиноны, назначалась с частотой от 0,5 до 5%.

Следует отметить, что в неонатологической практике назначение антимикробных препаратов в большинстве случаев остается эмпирическим, так как клиническая картина инфекционно-воспалительных заболеваний неспецифична, а вероятность достаточно быстрой отрицательной динамики требует неотложного принятия решения в отношении терапии [7]. Нередко назначение того или иного антимикробного препарата базируется на результатах ретроспективных бактериологических исследований

с учетом выявленных ранее возбудителей, несмотря на то что их этиологическое значение трудно доказать. Определенную роль в отношении назначения антибиотика играл административный фактор, а также личное мнение врача, основанное на собственном опыте, иногда вопреки доказательным данным.

Отмечены повторные курсы антимикробных препаратов в виде как монотерапии, так и комбинации нескольких, уже использованных препаратов, что является некорректным и нарушает принципы рациональной антимикробной терапии.

Мы провели анализ частоты использования антимикробных препаратов с точки зрения их принадлежности к группе «off label» — лекарственным средствам, назначаемым не в соответствии с инструкцией (рис. 2). К указанной группе относились фторхинолоны и карбапенемы, причем отмечено увеличение удельного веса карбапенемов в структуре используемых антибактериальных препаратов с 0,5% в 2007 г. до 12% в 2011 г. Следует отметить, что препараты группы «off label» назначались по жизненным показаниям, с учетом рекомендации консилиума, после получения согласия родителей и заключения врачебной комиссии учреждения.

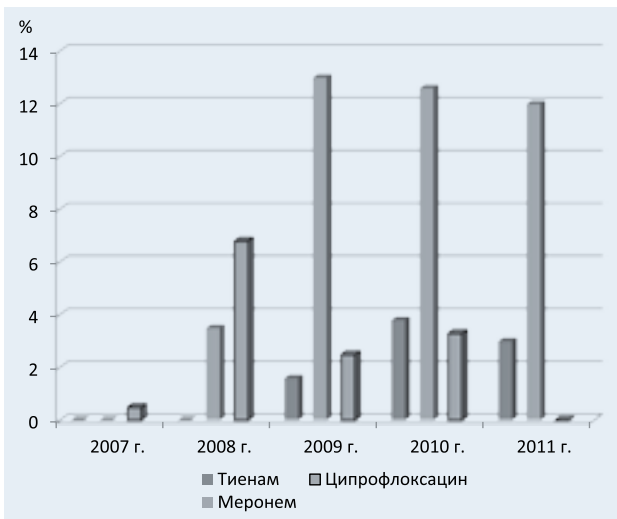


Рис. 2. Использование препаратов «off label» при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей в 2006–2011 гг. (n=1887).

В 2009 г. при обнаружении синегнойной палочки, устойчивой ко всем группам антибиотиков, кроме полимиксинов, у 3,1% детей использовался полимиксин Е, который разрешен к применению у новорожденных. Однако в РФ зарегистрирована только форма препарата, предназначенная для ингаляционного введения, таким образом назначение колистина новорожденным внутрь также относится к категории «off label».

В результате проведенного клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний и анализа обоснованности проведения антимикробной

терапии было сокращено назначение препаратов у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями до 50% в период 2007–2011 г., что позволило существенно снизить экономические затраты без снижения качества лечения (рис. 3–5). Выводы, сделанные на основании результатов внутреннего аудита, проведенного в 2009 г., позволили снизить затраты на закупку антимикробных препаратов в 2011 г. в 2,1 раза без снижения качества лечения детей и ухудшения исходов заболеваний.

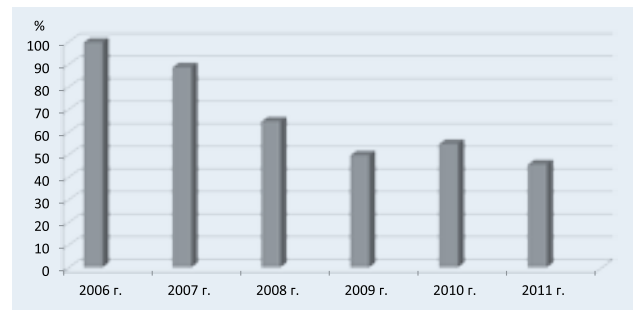


Рис. 3. Доля новорожденных, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, получивших лечение антимикробными препаратами в 2006–2011 гг.

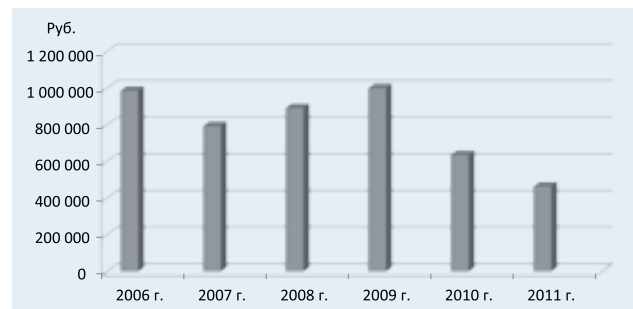


Рис. 4. Экономические затраты на антимикробную терапию у детей в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в 2006–2011 гг.

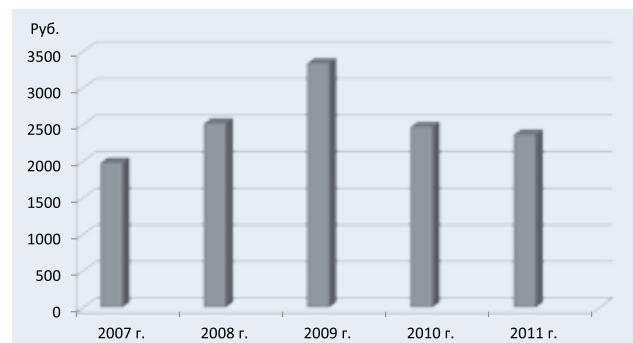


Рис. 5. Экономические затраты на антимикробную терапию на 1 ребенка с инфекционно-воспалительными заболеваниями в 2007–2011 гг.

ВЫВОДЫ

Для оптимизации тактики и стратегии антимикробной терапии необходимо создание внутренних и национальных протоколов ведения новорожденных

с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Использование внутреннего аудита на основании принятых протоколов позволяет определить основные тактические ошибки при назначении антимикробных препаратов и с учетом международной медицинской практики пересмотреть стратегию антимикробной терапии.

Применение антимикробных препаратов у новорожденных врач должен рассматривать как ответственную процедуру, требующую объективного обоснования, проведения в соответствии с инструкцией, а также постоянного и тщательного наблюдения за состоянием больного ребенка в динамике инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противoinфекционных средств у недоношенных новорожденных. Педиатрия 2004; 5: 69—73. (Kolbin A.S., Shabalov N.P., Karpov O.I. Pharmacoeepidemiology of infection control in preterm infants. Pediatrija 2004; 5: 69—73).
2. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Любименко В.А. Частота использования нелецензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования. Педиатр фармакол 2007; 4: 35—40. (Kolbin A.S., Shabalov N.P., Ljubimenko V.A. Frequency of patent-free drugs in neonatology: data pharmacoepidemiological study. Pediatr farmakol 2007; 4: 35—40).
3. Габбасова Л.А., Шаповалова Ю.С. Роль АТС/DDD-методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. Качеств клин практ 2008; 2: 39—46. (Gabbasova L.A., Shapovalova Ju.S. The role of the ATC / DDD-practice methodologies to optimize the use of antimicrobial agents in a multi-medical facility. Kachestv klin prakt 2008; 2: 39—46).
4. Colm P., O'Donnell F., Robyn J. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit Pediatrics. Pediatrics 2002; 110: 5: 52.
5. Joung G.W., Vulto A.G., de Hoog M. et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. Pediatrics 2001; 108: 5: 1089—1093.
6. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Эффективность и безопасность использования фторхинолонов в педиатрии. Педиатрия 2005; 2: 70—74. (Kolbin A.S., Shabalov N.P., Karpov O.I. The efficacy and safety of the use of fluoroquinolones in pediatrics. Pediatrija 2005; 2: 70—74).
7. Шухов В.С., Рюмина И.И., Зубков В.В. Антимикробная терапия распространенных инфекционных заболеваний у детей. Практическое руководство. М: Боргес 2011; 185. (Shuhov V.S., Rjulina I.I., Zubkov V.V. Antimicrobial therapy of common infectious diseases in children. Prakticheskoe rukovodstvo. M: Borges 2011; 185).

Поступила 15.01.13