

1/2011

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

ТЕМА НОМЕРА

Проблеми лікування хворих

Передплатний індекс 22810



УДК: 616.9-053.2-08-035

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

А.В. ШКУРБА

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев**ключевые слова:*

инфекционные болезни, этиотропная терапия, антибактериальные средства, правила антибиотикотерапии, лекарственная устойчивость, противовирусные препараты, патогенетическое лечение, вирусные гепатиты

Комфортное существование человека в природной среде детерминируется многими факторами окружающей среды. Одной из важнейших составляющих этого многофакторного процесса является постоянное взаимодействие с различными микроорганизмами (вирусами, бактериями, простейшими, грибами, промежуточными формами) и даже отдельными многоклеточными (например, гельминтами), а также особой формой патогенных белков — прионами. Столкновение человека с такими организмами в ряде случаев приводит к сапрофитным взаимоотношениям, выгодным обоим. К примеру, непатогенные кишечные палочки внутри кишечника человека получают возможность защиты от неблагоприятных воздействий внешней среды, взамен помогая хозяину в процессах пищеварения, витаминной обеспеченности. Однако, чаще всего, в результате такого контакта развивается инфекционный процесс — комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного организма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой. Таким образом, инфекционный процесс включает взаимодействие возбудителя, хозяина и окружающей их среды. Крайней степенью инфекционного процесса является инфекционная болезнь, при которой ответные реакции хозяина в ответ на внедрение патогена достигают своей крайней напряженности и силы.

Рациональное лечение инфекционного больного заключается в воздействии на все составляющие инфекционного процесса и болезни. В первую очередь необходимы мероприятия, направленные на возбудителя болезни (бактерии, вирусы и т.д.), а также на продукты их жизнедеятельности (токсины), которые продуцируют эти возбудители. Именно данное составляет основу этиологического лечения, как это представлено на рис. 1.

Медицина добилась значительных успехов в лечении, в основном бактериальных инфекций. С момента введения в практику первого антибиотика — пенициллина — завоеваны многие вершины, но... В настоящее время большинство фармакологов мира говорят о стагнации антибактериальной составляющей лечения. На январь 2009 года лишь у пяти из крупнейших фармацевтических компаний (GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca, Merck и Pfizer) все еще существовали программы активной разработки антибактериальных препаратов. Инвестиции в создание антибиотиков приносят низкую прибыль, так как эти препараты принимаются в течение небольшого периода времени и предназначаются для лечения определенных болезней. В отличие от них лекарства, предназначенные для лечения хронических болезней, таких как, например, эссенциальная гипертензия, принимаются ежедневно в течение всей оставшейся жизни пациента. Компании понимают, что они получают гораздо больше денег от продажи таких

лекарств, чем от продажи антибиотиков. У них отсутствуют стимулы для разработки антибиотиков. В некоторых странах государство финансово нивелирует возможные денежные потери. Но, к сожалению, создание новых антибактериальных препаратов оставляет желать лучшего. Вместе с тем, имеющиеся в мировой медицине антибиотики были открыты как побочные продукты роста бактерий, которые можно с успехом выращивать, а на сегодняшний день для получения антибиотиков использовано менее 1% бактерий, существующих на нашей планете, есть достаточно много потенциальных решений для выхода из сложившейся ситуации. Для преодоления застоя в антибактериальной терапии необходимо также полностью изучить разнообразные биологические варианты решения проблемы воздействия на микроба, такие как, лечение бактериофагами и использование литических ферментов, обнаруживаемых в слизи и слюне.

Что же привело к малой эффективности антибактериальных препаратов? Это:

- наличие слабых систем медицины в слабо развитых в экономическом плане государствах, не могущих полноценно регулировать использование антибактериальных средств, что приводит к возможности применения их без четких показаний, нередко при самолечении без участия врача;
- материальная невозможность использования эффективных, но дорогих антибиотиков;
- неумение практических врачей адекватно лечить больного из-за слабой врачебной подготовки;

- неприятие новых достижений, медленное изменение клинического мышления, что приводит к назначению устаревших, малоэффективных препаратов;

Выделенные в 2010 году в некоторых странах мира (Индия, Бангладеш, Великобритания и др.) штаммы кишечной палочки распространенной причины кишечных инфекций, бактерии — носительницы гена под названием NDM1 (New Delhi metallo- β -lactamase), устойчивой ко всем известным антибактериальным средствам, внесли в полемику специалистов новую, тревожную нотку. Согласно отдельным высказываниям ученых, мы, скорее всего, стоим на пороге краха антибактериальной системы, который может отбросить современную медицину в 1930-е годы, когда противобактериальных средств попросту еще не было. Широкое появление мультирезистентных бактерий приведет к тому, что бороться с бактериями будет нечем, и все будут решать только индивидуальные свойства резистентности того или иного индивидуума. Инфекция кишечной палочки с геном NDM1 впервые зафиксирована вне стен лечебных учреждений — до сей поры такого типа мультирезистентные возбудители встречались только при внутрибольничных заражениях. В 2008 году лишь 15 из 167 антибиотиков, находившихся в стадии разработки, имели новый механизм действия, потенциально способный противостоять множественной лекарственной устойчивости. Не случайно, устойчивость к противомикробным препаратам — это планируемая тема Всемирного дня здоровья 7 апреля 2011 года. ВОЗ в этот



Рисунок 1. Схема этиотропной терапии

день предполагает призвать ввести в действие во всех странах комплекс из шести особых политических мер по борьбе с лекарственной устойчивостью, констатируя, что ее глобальное распространение представляет угрозу для того, чтобы многие лекарства, используемые сегодня для лечения инфекционных болезней, оставались эффективными.

С момента внедрения антибактериальных препаратов в широкую медицинскую практику микроорганизмы организовывали им сопротивление в виде различных мутаций, которые в разные сроки приводили к формированию лекарственной устойчивости к тем или иным препаратами и, даже, классам веществ. Этому во многом способствовало отсутствие в середине XX века общемировых стратегических подходов к антибактериальной терапии. Пример такому — использование в те годы при шигеллезах левомецетина и препаратов тетрациклиновой группы. Уже в 1960-е годы стало ясно, что шигеллы практически повсеместно приобрели к ним нечувствительность. Однако еще долго эти препараты применялись в подобной ситуации, вместо лечебного эффекта создавая все новые штаммы резистентных микробов. Именно длительное применение в те годы на территории СССР сульфаниламидов и антибиотиков при широко распространенных шигеллезах (21 день — три последовательных курса по 7 дней каждый!) породило большое количество случаев постдизентерийных кишечных последствий. Такие сформировавшиеся у многих неадекватно леченных больных кишечные расстройства еще долго воспринимались практикующими врачами как продолжение инфекции, как "хроническая дизентерия", порождая для пациента новые волны неоправданной антибактериальной терапии и только усугубляя степени дисбактериоза, нарушения функции кишечника.

Серьезными проблемами мирового здравоохранения стали метициллин-резистентные штаммы бактерий (в первую очередь, стафилококки), полирезистентные туберкулезные палочки и др. Ежегодно не менее 25 тысяч пациентов в одном только Европейском союзе умирают от инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, а дополнительные расходы на медицинскую помощь и потери трудоспособности составляют, по меньшей мере, 1,5 миллиарда евро. Полиустойчивость приобрели грамотрицательная *Acinetobacter* и отдельные штаммы *Klebsiella* и *Pseudomonas*, которых ранее относили в

группу условно-патогенных возбудителей. Эти бактерии вызывают разнообразные болезни, такие как внутрибольничная пневмония, инфекции сосудов, мочевыводящих путей, вызванные катетеризацией, инфекции брюшной полости и даже менингит у людей, получавших процедуры, связанные с головой и спиной, например, эпидуральную анестезию во время родов.

Часто во второй половине XX века применение антибактериальных препаратов нередко не имело четкого обоснования — мощные антибиотики назначались при легких формах болезни, применялись кратковременно, приводя к селекции резистентных микробов и формированию многочисленных лекарственных осложнений. Ныне общепризнанным является принцип — показанием к применению антибактериальных средств является патогенное воздействие на макроорганизм такого возбудителя, с которым сам организм не справится, или под влиянием которого возможно развитие серьезных осложнений.

В дальнейшем было сформулировано еще одно положение — при инфекционном заболевании следует в первую очередь постараться воспользоваться препаратами с бактерицидным эффектом, и только при отсутствии при данной инфекции эффективного бактериоцида, можно применить препарат с бактериостатическим действием. Несмотря на то, что синергизм может быть продемонстрирован в лабораторных условиях на примере целого ряда сочетаний антибактериальных препаратов, только при немногих клинических состояниях доказано, что комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия. В первую очередь, это касается туберкулезной инфекции, сепсиса и некоторых других. Было также определено, что не следует использовать комбинации антибиотиков в тех ситуациях, когда может быть взаимное усиление побочных влияний препаратов, когда возможна эффективная санация одним антибактериальным препаратом, что абсолютно неприменимы одновременные сочетания бактерицидных и бактериостатических препаратов.

Любой антибактериальный препарат применяется в какой-то мере вынужденно, часто по жизненным показаниям. Главное, что мы ожидаем от назначения его — это воздействие на возбудителя. Однако и для организма человека любой препарат может быть небезопасным. Следовательно, каждый антибактериальный препарат следует назначать строго по показаниям.

Многие факторы непосредственно влияют на выбор препарата. Одним из основных является знание инфицирующего микроорганизма в конкретной ситуации. Во многих случаях на момент начала лечения возбудитель неизвестен. В результате часто проводят эмпирическую антибактериальную терапию. Однако даже эмпирический выбор препарата обязан основываться на предположении о вероятном возбудителе и его чувствительности. Например, инфекции мочевых путей чаще всего обусловлены грамотрицательными бактериями. Следовательно, лечение в большинстве случаев должно быть направлено на подавление именно этих микроорганизмов. Но при нозокомиальных инфекциях мочевыводящих путей лечение может быть абсолютно иным. Внутрибольничные восходящие поражения мочевых путей начинаются часто при постоянной катетеризации мочевого пузыря, вызваны устойчивыми к нескольким антибиотикам кишечными палочками, ацинетобактериями, клебсиеллами и др. Необходимо максимально быстро получить представление о том, какой возбудитель вызвал данное конкретное заболевание с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам. Нужно использовать самые информативные методики выделения патогена из различных сред организма. Правда следует помнить, что чувствительность возбудителя в организме и в культуре, полученной на искусственной питательной среде, может не совпадать. Некоторые микроорганизмы сохраняют чувствительность к отдельным препаратам, которые используют с момента открытия антибиотиков, поэтому лечебная устойчивость у них определяется чрезвычайно редко. Примером служат стрептококки группы А, сберегающие чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином. В связи с этим большинство лабораторий не выдает результаты чувствительности к антибиотикам стрептококков группы А. Большинство штаммов пневмококка сохраняет чувствительность к пеницилину. С момента внедрения его в лечебную практику эти микробы приобрели некоторую устойчивость, которая, однако, достаточно легко преодолевается увеличением вводимой дозы пеницилина. Проблема возникает при лечении пневмококковых менингитов, когда в ликворе необходимо создать очень высокую концентрацию пеницилина, что не всегда возможно. В связи с этим пневмококки, выделенные из спинномозговой жидкости, обязаны быть исследованы на чувствительность к пеницилину и другим антибиотикам.

Вместе с тем, если возбудитель еще не выделен, следует воспользоваться некоторыми известными эмпирическими правилами. Так, при характерной клинической картине рожки диагноз клинически ясен, известно, что болезнь вызывается β -гемолитическими стрептококками группы А, чувствительность которых на данный момент известна. Также касается лобарной (крупозной) пневмонии, вызываемой пневмококками. Например, при укусе животным следует ожидать, что инфекция вызвана пастереллами. При нагноительном процесс в области стопы у больного сахарным диабетом надлежит предположить, что процесс вызван гемолитическим стрептококком групп А, В и G, стафилококком или смешанной флорой, в том числе анаэробной.

Для эффективного назначения антибактериального средства подобает тщательно изучить его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, особенности назначения, преимущества того или иного пути введения, оценить опасность побочных действий и лекарственных взаимодействий.

Состояние макроорганизма играет чрезвычайно важную роль при выборе препарата, так как для лечения инфекций у больных с нейтропенией, несомненно, потребуются антибиотики, отличные от применяемых для лечения лиц с нормальным иммунным статусом, фоново здоровых. Соматический статус макроорганизма заметно влияет и на выбор метода, и на продолжительность лечения. Крайне необходимо собрать сведения о предшествующих побочных реакциях больного на антибактериальные средства, так как при лечении препаратами того же класса у пациента могут развиться аналогичные реакции. Определенные антибиотики не следует назначать лицам некоторых возрастных групп. Например, сульфаниламиды не следует назначать беременным, новорожденным, так как у последних эти препараты связываются с сывороточным альбумином, замещая билирубин, что может обусловить желтушную окраску склер. Доксциклин не следует назначать беременным, новорожденным и детям в возрасте до 8 лет, так как они фиксируются развивающимися костными структурами и зубными тканями. Детям не показано назначение фторхинолонов. Нельзя назначать нефро- и гепатотоксичные антибиотики без оценивания показателей этих органов. Следует уменьшать дозу препаратов в пожилом и старческом возрасте, также дозу большинства выделяющихся почками антибактериальных

препаратів слід знизити при наявності у хворого ниркової недостаточності.

Менше успіхів досягнуто в противірусній терапії. По суті, найбільш ефективними антивірусними препаратами по-прежнему обґрунтовано вважаються аналоги нуклеозидів цикловірового ряду (ацикловір, ганцикловір, валцикловір і др.), хоча їх ефективність висока лише при ряді інфекцій, викликаних вірусами родини герпесвірусів. Разом з тим, вони не вирішили проблеми рецидивування і хронізації цих інфекцій. Решта груп противірусних засобів мають або ще меншу ефективність (в частині, комплексна терапія хронічного вірусного гепатиту С препаратами інтерферона і аналогом нуклеозидів рибавірином дає до 60% ефективності при наявності 1-го генотипу), або дуже обмежене застосування при окремих захворюваннях (наприклад, римантадин має активність тільки в відношенні вірусу грипу А). При ряді вірусних захворювань ефективна етіотропна терапія не розроблена (бешенство, лімфогангліїт хориомієліт і др.).

Невизначена ситуація зустрічається і при необхідності лікування інших, небактеріальних інфекцій. Наприклад, ВООЗ в даний час вважає найбільш ефективною для лікування тропічної некоматозної малярії артемізинин-комбіновану терапію (АКТ). Оскільки препарати, отримані з трави польни — артемізії, показали найбільшу ефективність в подібній ситуації, було вирішено їх застосовувати в комбінації з іншими антималярійними засобами для уникнення формування резистентності плазмодіїв до артемізиніну. Однак деякі країни проігнорували подібне попередження і, в результаті, в 2009 році в Південно-Східній Азії з'явилися стійкі до вироблених артемізиніну штамми малярійних паразитів... Крім того, в Україні до сих пор препарати артемізії не дозволені до застосування, як і основне ліки для лікування церебральної форми тропічної малярії — хінін.

Медленні інфекції, прионові захворювання не мають на даний момент ефективного етіотропного рішення, закінчуються завжди несприятливо.

При деяких інфекційних захворюваннях (ботулізм, столбняк і др.) для ефективного етіотропного лікування мають первостепенне значення не антибактеріальні препарати, а засоби, нейтралізують токсини цих збудників: сыворотки і іммуноглобуліни.

При неінфекційних захворюваннях виникає частіше обмежене число патологічних порушень, тоді як при інфекційному процесі патоген привносить в макроорганізм численні свої антигени, токсичні речовини, фактори агресії, що обумовлює одночасне виникнення багатьох патологічних реакцій і процесів. Це слід врахувати при розробці плану лікування інфекційного хворого. Схематизація патогенетичного лікування інфекційних хворих представлена на рисунку 2.

Уникнути додаткових впливів цих факторів на органи і системи дозволяє адекватне дезінтоксикаційне лікування: активізація природних механізмів детоксикації, використання екстракорпоральних методів очищення організму і др. Слід також врахувати і можливі патологічні реакції, виникають в результаті взаємодії мікробних факторів з введеними в організм лікарськими засобами. Широко відомий випадок виникнення сыпи у хворих інфекційним мононуклеозом при призначенні імуніцикліну або амоксицикліну. В подальшому житті при призначенні цих препаратів тим же пацієнтам при інших інфекціях висипання не виникають. Це є вірус Епштейна-Барр разом з антибактеріальним засобом формує патологічний феномен такої псевдолікарственої сыпи при інфекційному мононуклеозі. В зв'язі з цим, рекомендується уникати поліпрагмації ліків при лікуванні інфекційних хворих.

Хоча в світовій медицині активно вживається принцип максимального збереження звичної для людини життєдіяльності при лікуванні хронічних захворювань і основне напрямлення в їх тривалій терапії віддають медикаментозним засобам, в відношенні більшості гострих інфекційних захворювань існує необхідність тимчасової зміни характеру харчування і обмеження рухового режиму в залежності від характеру уражень, присутніх у даному випадку інфекцій.

Замісительна терапія при інфекційних захворюваннях повинна строго відповідати втраченим втраченим, як кількісно, так і якісно. Наприклад, при холері виникає втрата води і електролітів внаслідок профузної діареї і рвоти. Форменні елементи кровеносного русла, білки плазми не втрачаються. В зв'язі з цим, заміщення втрачених

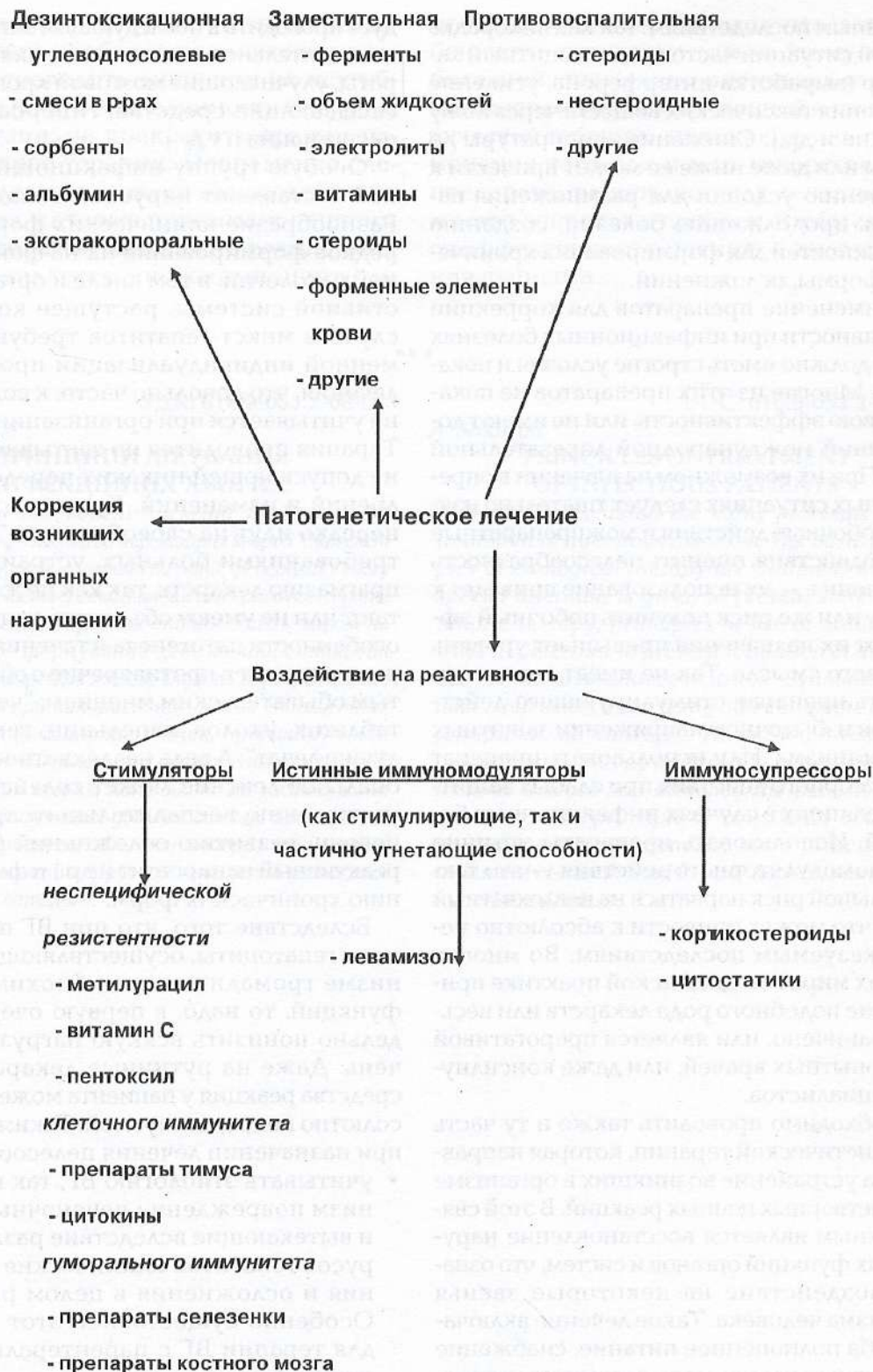


Рис. 2 Схематизация патогенетического лечения инфекционных больных

должно производиться исключительно сбалансированными солевыми растворами.

Противовоспалительная терапия у инфекционных больных должна назначаться по строгим показаниям только в тех ситуациях, когда ее применение является одним из решающих факторов для выздоровления. К

примеру, лечение стероидными и нестероидными препаратами имеет большое значение для лечения дифтерийного миокардита. Вместе с тем, огульное, бесконтрольное применение нестероидных анальгетиков при повышенной температуре может в случае инфекционного заболевания привести к

серьезным последствиям, так как лихорадка в такой ситуации часто имеет защитный характер (выработка интерферона, усиление выделения токсических веществ через кожу и легкие и др.). Снижение температуры до нормы или даже ниже ее может привести к улучшению условий для размножения патогена, продолжению болезни, созданию возможностей для формирования хронической формы, осложнений.

Применение препаратов для коррекции реактивности при инфекционных болезнях также должно иметь строгие условия и показания. Многие из этих препаратов не показали свою эффективность, или не имеют достаточной международной доказательной базы. При их возможном назначении в определенных ситуациях следует тщательно изучить побочные действия и межпрепаратные взаимодействия, оценить целесообразность назначения — их использование приведет к успеху или же риск получить побочный эффект от их назначения превышает уровень здравого смысла. Так не имеет резона назначать препарат стимулирующего действия при избыточном напряжении защитных сил организма. Или использовать препарат супрессорного действия при слабых защитных реакциях в случаях инфекционных болезней. Использовать препараты истинно иммуномодуляторного действия — это также большой риск нарваться на неадекватный ответ, что может привести к абсолютно непредсказуемым последствиям. Во многих странах мира в медицинской практике применение подобного рода лекарств или весьма ограничено, или является прерогативой лишь опытных врачей, или даже консилиума специалистов.

Необходимо проводить также и ту часть патогенетической терапии, которая направлена на устранение возникших в организме болезнетворных цепных реакций. В этой связи важным является восстановление нарушенных функций органов и систем, что означает воздействие на некоторые звенья организма человека. Такое лечение включает в себя полноценное питание, снабжение достаточным количеством витаминов, применение при необходимости противовоспалительных средств, сердечных препаратов, лекарств, действующих на нервную систему и т.д. Часто такого типа лечение играет ведущую роль в восстановлении больного, особенно, когда человек уже избавился от действия патогена. К примеру, после эффективной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии при бактериальном менингите сле-

дует проводить в последующем активное восстановительное лечение: ноотропы, препараты, улучшающие мозговой кровоток, рассасывающие средства, гипербарическая оксигенация и т.д.

Особую группу инфекционных болезней составляют вирусные гепатиты (ВГ). Разнообразие клинических форм ВГ, нередкое формирование их на фоне различной патологии, в том числе и органов пищеварительной системы, растущее количество случаев микст-гепатитов требуют непрерывной индивидуализации проводимого лечения, что довольно часто, к сожалению, не учитывается при организации лечения. Терапия проводится по застывшей схеме, не допускающей никаких передовых внедрений и изменений. Кроме этого, врачи нередко идут на своеобразную "сделку" с требованиями больных, устраивая полипрагмазию лекарств, так как не желают, устают или не умеют объяснять пациентам особенности патогенеза и течения ВГ, которые вступают в противоречие с общепринятым обывательским мнением: "чем больше таблеток, уколов, капельниц, тем, значит, лучше лечат". А ведь неадекватное, нерациональное лечение может содействовать и утяжелению воспалительного процесса в печени, развитию осложнений (холестаз, реактивный панкреатит и др.) и формированию хронических форм.

Вследствие того, что при ВГ повреждаются гепагоциты, осуществляющие в организме громадное число биохимических функций, то надо, в первую очередь предельно понизить всякую нагрузку на печень. Даже на рутинные лекарственные средства реакция у пациента может быть абсолютно непредсказуемой. Таким образом, при назначении лечения целесообразно:

- учитывать этиологию ВГ, так как механизм повреждения печеночных клеток и вытекающие вследствие различия вирусов гепатитов клинические проявления и осложнения в целом различны. Особенно существенен этот принцип для терапии ВГ с парентеральным механизмом передачи;
- оценить этап заболевания и характер сопутствующей патологии, вероятность взаимно неблагоприятного воздействия ВГ и фоновых болезней;
- число назначаемых медикаментов обязано быть минимальным, ввиду вероятности нарушения их метаболизма, с назначением только самых нужных или вообще жизненно важных;

• лечение в разгар ВГ сопутствующих заболеваний, особенно хронических, надлежит проводить лишь при их усугублении и (или) невыполнимости без урона для организма прекратить прежде начатый курс терапии. Непременно следует изучить характер взаимодействия лекарств, которые принимает пациент; Таким образом, лечение инфекционных больных является многокомпонентным

процессом, в котором надо учитывать особенности, присущие только этому классу болезней, тщательно оценивать все возможности и этапы этиотропной и патогенетической терапии, целесообразность применения того или иного лекарственного препарата, решать по ходу лечения множество вопросов и проблем, чтобы добиться эффективного решения — выздоровления пациента.

УДК: 616.9-053.2-08-035

UDC: 616.9-053.2-08-035

А.В. Шкурба

A. Shkurba

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРИХ

PRINCIPLES OF TREATMENT OF INFECTIOUS PATIENTS

У роботі обговорені численні проблеми, що виникають при лікуванні інфекційних хвороб. Окреслені основні засади етіологічної терапії, де особливу увагу приділено сучасному стану антибактеріальної терапії, принципам застосування антибіотиків, мірам по запобіганню формування небезпечної стійкості мікробів до лікарських засобів. Оцінені "підводні камені", які існують при використанні інших етіологічних препаратів (антипротозойних, противірусних). Наведені основні положення патогенетичної терапії у інфекційних хворих, наголошено на застосуванні принципу наполегливої доцільності при призначенні патогенетичних засобів, охарактеризовані головні принципи лікування вірусних гепатитів як масової інфекційної патології.

In article discussed the many problems of the treatment of infectious diseases. The basic principles of etiological therapy are outlined, where a special attention is given to present state of antibiotic therapy, principles of use of antibiotics, ways to deterrent to prevent formation of dangerous microbial resistance to drugs. Estimated "pitfalls", that exists when using other etiologic agents (antiprotozoal, antiviral). The basic provisions of pathogenetic therapy adduced in patients with infectious disease and attached the persistent application of the principle of expediency in the appointment of pathogenesis, main principles of treatment characterized in viral hepatitis as a mass infectious disease.