

УДК: 616.988-053.2:615.33

ОШИБКИ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

О.Ф. Харченко, ассистент, к.м.н.; Р.Н. Хоха, ассистент, к.м.н.

Кафедра педиатрии № 2

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В лекции изложены наиболее часто встречающиеся в амбулаторной практике педиатра ошибки при назначении антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: дети, антибиотики, острые респираторные инфекции, пневмония.

The lecture covers the most frequent mistakes in the pediatric practice which concern antibacterial treatment of respiratory infections of kids.

Key word: children, antibiotics, pneumonia, acute respiratory infections.

Острые респираторные заболевания – самые распространенные инфекционные заболевания детского возраста. Несмотря на успехи современной терапии, показатели смертности за последние годы не изменились и составляют 2,2-2,4‰ [1, 4].

Острые инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта принято делить на заболевания верхних (ринит, синусит, тонзиллит, фарингит, ларингит, отит, эпиглотит) и нижних отделов (трахеит, бронхит, пневмония). Такое деление не случайно. Слизистая гортани, особенно область голосовых связок, являются естественными барьерами на пути распространения микроорганизмов, в норме колонизирующих слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Слизистые трахеи и бронхов здорового ребенка практически свободны от микрофлоры.

Микробиоценоз слизистых верхних дыхательных путей различен и представляет собой сложную микробиологическую систему, многие компоненты которой даже у здорового человека весьма зависимы от воздействия окружающей среды и состояния его организма, прежде всего от состояния лимфоидного глоточного кольца [3, 5, 10].

Основными микроорганизмами ротоглотки здорового человека являются бета-гемолитические стрептококки группы А. Наряду с ними в зеве в небольшом количестве встречаются стафилококки, пневмококки, моракселла катаралис и, редко, нетипирующаяся гемофильная палочка и грибы рода кандиды [6].

Основной обитатель слизистой носовых ходов – золотистый стафилококк, но могут встречаться в небольшом проценте случаев другие условно патогенные микроорганизмы (стрептококки, грамположительные микрококки).

У детей, особенно раннего возраста, биоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления, причем микробный пейзаж меняется

с возрастом ребенка, приближаясь к таковому у взрослого только к 5-8 годам. Если же ребенок в силу обстоятельств неожиданно меняет свой образ жизни, начинает посещать организованные коллективы, то происходят существенные изменения микробного биоценоза нос- и ротоглотки. В эти периоды со слизистой можно выделить весьма значительное количество микробов, включая помимо перечисленных выше микробов и такие, как клебсиеллы пневмонии, микоплазмы пневмонии и хламидии пневмонии. В случае интенсивной колонизации ими слизистых, при снижении резистентности организма ребенка или под воздействием вирусной инфекции они способны стать причиной развития острой бактериальной инфекции дыхательных путей [1, 4, 7].

Большинство острых респираторных заболеваний вызывают грипп и другие вирусы (85% - 90%). Бактериальные острые респираторные заболевания (ОРЗ) относительно немногочисленны (10-15%), но именно они представляют наибольшую угрозу развития серьезных осложнений [5]. С учетом трудности постановки этиологического диагноза у постели больного врач при первом контакте с больным ребенком, имеющим симптомы ОРЗ (часто мало отличающиеся при вирусных и бактериальных формах) склонен переоценивать возможную роль микробной флоры и назначать системные антибиотики чаще, чем это необходимо. В современной России антибиотики получают 1/2 – 1/4 всех детей с ОРЗ [5, 9]. Близкие к этим данным показатели приводят авторы из Франции (24%) и США (25%) [11]. Хотя в Дании частота назначения антибиотиков ниже, чем в других странах, по меньшей мере один курс антибиотиков в течение года получают 2/3 детей в возрасте до 2-х лет [9]. В Китае антибиотики получают 97% детей с ОРЗ, обратившихся к медицинскому работнику [10].

Каковы же причины избыточного назначения

антибиотиков (АБ) в амбулаторной практике?

- ♦ Недостаточное знание врачей этиологии респираторных инфекций
- ♦ Влияние рекламы фармацевтической индустрии
- ♦ Настойчивость пациента или родителей – более 90% ожидают назначение антибиотика
- ♦ Недооценка нежелательных последствий применения АБ
- ♦ Переоценка эффекта АБ в виду высокой частоты спонтанного выздоровления

Многочисленные исследования показали, что назначение антибиотиков при вирусной инфекции не приводит к сокращению сроков лечения и числа осложнений [2, 6, 9]. Кроме того, широкое неоправданное применение антибактериальных препаратов при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) чревато формированием лекарственной устойчивости и повышением риска возникновения нежелательных реакций у пациента [12].

Показанием к назначению антибиотиков является развитие явно бактериального воспалительного процесса в верхних или нижних дыхательных путях:

1. Верхние отделы дыхательных путей
 - ♦ Гнойный средний отит или рецидивирующее течение заболевания
 - ♦ Гнойный синусит
 - ♦ Эпиглотит
 - ♦ Паратонзиллярный абсцесс
 - ♦ Лакунарная или фолликулярная ангина
 - ♦ Ларингит со стенозом гортани
2. Нижние отделы дыхательных путей:
 - ♦ Трахеит
 - ♦ Бронхит
 - ♦ Пневмония

В связи с этим так важно умение врача своевременно выявлять бактериальную природу воспаления, на которую указывают:

- ♦ Длительная, более 3 дней, фебрильная лихорадка
- ♦ Появление гнойных налетов и гнойного или слизисто-гнойного отделяемого
- ♦ Выраженная интоксикация
- ♦ При отсутствии гипертермии и интоксикации – затяжной характер ОРЗ (более 2 недель)

Одной из распространенных ошибок при проведении антибактериальной терапии является назначение одновременно с антибиотиком противогрибковых средств для профилактики грибковых осложнений и дисбиоза кишечника [5]. При применении современных антибактериальных средств у иммунокомпетентных пациентов риск развития грибковой суперинфекции минимален, поэтому одновременное назначение антимикотиков в этом случае не оправдано [5, 7]. Комбинация антибиотика с

противогрибковым средством целесообразна только у больных, получающих цитостатическую терапию или у ВИЧ-инфицированных пациентов. В этих случаях оправдано профилактическое назначение системных антимикотиков (кетоконазол, миконазол, флуконазол), но не полиеновых антибиотиков (нистатин, леворин). Данные препараты практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте и не способны предотвратить грибковую суперинфекцию иной локализации [4, 8]. Часто практикующееся назначение участковыми педиатрами нистатина для профилактики дисбактериоза кишечника вообще не находит логического объяснения.

Нередко врач назначает антимикотик в случае обнаружения в полости рта или моче грибов рода кандиды. При этом он ориентируется лишь на данные микробиологического исследования и не учитывает наличие или отсутствие симптомов кандидоза, а также факторов риска развития грибковой инфекции. Выделение грибов рода кандиды из полости рта или мочевых путей пациентов в большинстве случаев служит свидетельством бессимптомной колонизации, не требующей корректирующей противогрибковой терапии [1, 3, 7].

Ошибки в выборе препарата

Выбор антибиотика должен производиться с учетом следующих критериев:

- ♦ Спектр антимикробной активности препарата *in vitro*
- ♦ Региональный уровень резистентности возбудителей к АБ
- ♦ Доказанная клиническая эффективность
- ♦ Безопасность препарата

Определяющим фактором выбора препарата должен быть спектр природной активности антибиотика, необходимо, чтобы он охватывал основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей. Наиболее значимыми возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей являются при:

- ♦ Фарингите, тонзиллите – *Streptococcus pyogenes*
- ♦ Остром среднем отите – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- ♦ Синусите – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*
- ♦ Пневмонии – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, реже – *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

Кроме того, при выборе препарата следует учитывать уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции. Основные тенденции данного аспекта сводятся к следующему:

А) *Streptococcus pneumoniae*

♦ Снижение чувствительности к β-лактамам: устойчивость к пенициллину не превышает 2%, но штаммы с умеренной чувствительностью составляют 10-20%. β-лактамы (амоксициллин, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы) сохраняют полную клиническую эффективность в отношении пенициллинрезистентных пневмококков, в то же время эффективность цефалоспоринов I-II поколения может быть снижена.

♦ Низкая природная активность пероральных цефалоспоринов III поколения, прежде всего цефтибутена (цедекс, Шеринг-Плау) и цефиксима (супракс, Гедон-Рихтер)

♦ Рост устойчивости к макролидам: в Европе от 8 до 35%, устойчивость ассоциируется с клиническим неуспехом терапии [10].

♦ Высокая частота резистентности к ко-тримоксазолу и тетрациклину (> 50%).

♦ Низкая природная активность ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин), высокая активность новых фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) - резистентность минимальная [4, 12].

Б) *Streptococcus pyogenes*

♦ Возрастание устойчивости к макролидам: в Европе до 50% [11], в России 10-20% [1]. Рост устойчивости прямо связан с увеличением частоты потребления макролидов, главным образом пролонгированных препаратов (азитромицин, кларитромицин).

♦ Высокая устойчивость к тетрациклину (> 50%).

♦ Низкая природная активность ранних фторхинолонов [3, 8].

♦ Устойчивость к пенициллину и другим β-лактамам не описана

В) *Haemophilus influenzae*

♦ Продукция β-лактамаз в Европе 1-40%, в России не превышает 10%: клинически амоксициллин не уступает защищенным пенициллинам [8, 12].

♦ Практически не наблюдается устойчивости к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином II-IV поколений, фторхинолонам [8].

♦ Цефалоспорины I поколения не активны [9].

♦ Природная активность макролидов низкая (за исключением азитромицина), риск бактериологического неуспеха лечения высокий [8, 11].

♦ Устойчивость к ко-тримоксазолу около 20% [5].

С учетом вышесказанного, оптимальными средствами для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в настоящее время могут быть признаны β-лактамы антибиотики, новые фторхинолоны и при наличии признаков атипичного течения заболевания – макролиды. Следует подчер-

кнуть, что назначение некоторых антибиотиков, применяемых в педиатрической амбулаторной практике при респираторных инфекциях, нельзя признать рациональным. К таким препаратам относятся:

♦ Гентамицин – отсутствие активности в отношении наиболее частого возбудителя ОРЗ пневмококка и высокая токсичность

♦ Ко-тримоксазол – высокий уровень резистентности пневмококка и гемофильной палочки

♦ Пероральные цефалоспорины III поколения (цедекс, супракс) и ранние фторхинолоны – низкая активность против пневмококка

Данные рекомендации имеют наиболее общий характер. В то же время с практических позиций выбор оптимального препарата должен осуществляться с учетом особенностей пациента и заболевания.

Нередки ошибки при выборе препарата в случае неэффективности первоначального. Общепринятым критическим сроком оценки эффективности или неэффективности антибактериальной терапии считается 48-72 часа с момента его назначения. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с такой ситуацией, когда больной ребенок продолжает получать назначенный первоначально препарат в течение недели и более, несмотря на отсутствие очевидного клинического эффекта. Обычно критерием эффективности антибактериальной терапии является снижение или нормализация температуры тела, уменьшение или исчезновение признаков интоксикации. В редких случаях, когда лихорадка с самого начала заболевания отсутствует, необходимо ориентироваться на другие признаки интоксикации: головную боль, анорексию, общезлоевую симптоматику). Продолжение антибактериальной терапии имеет немало негативных последствий. Задержка в назначении другого, более адекватного препарата, ведет к прогрессированию воспаления, повышению риска возникновения токсических эффектов, усилению антибиотикорезистентности [1, 6, 9, 10].

Ошибки встречаются и при смене препарата. При этом врач забывает, что принцип выбора антибактериального препарата остается прежним, т.е. ориентироваться необходимо, прежде всего, на клиническую ситуацию. Так, например, отсутствие эффекта от применения β-лактамов у больного ребенка с внебольничной пневмонией позволяет предположить атипичную этиологию заболевания с учетом, разумеется, других клинических признаков:

- ♦ Постепенное начало в течение 3-7 дней
- ♦ Часто субфебрильная температура
- ♦ Отсутствие отчетливого токсикоза
- ♦ Отсутствие гнойной мокроты

- ◆ Непродуктивный навязчивый сухой кашель
- ◆ Скудность физикальных данных
- ◆ Интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме

- ◆ Двустороннее поражение

Наличие клинических признаков атипичной пневмонии делает обоснованным назначение макролидов, тетрациклинов (старше 8 лет), фторхинолонов (старше 12 лет).

Ошибки в выборе режима дозирования

Ошибки в выборе оптимальной дозы могут быть связаны как с назначением недостаточной разовой или суточной дозы, так и с неправильным режимом дозирования. Неправильный выбор интервалов между введениями антибактериальных препаратов обычно обусловлен не столько сложностями парентерального введения препаратов в амбулаторных условиях или негативным настроением родителей пациента, сколько неосведомленностью практикующих врачей о фармакокинетических особенностях препаратов, которые и определяют их режим дозирования. Типичной ошибкой в педиатрической практике является назначение амбулаторным больным природных и полусинтетических пенициллинов максимум 2 раза в сутки, т.к. более частое их введение, якобы, неудобно для пациента. Если состояние больного ребенка требует назначения парентеральных антибиотиков, то предпочтение следует отдавать препаратам с длительным периодом полувыведения (например, цефтриаксон), что позволяет назначить его 1 раз в сутки.

Препарат	Торговое название	Дозировка
Аминопенициллины		
Амоксициллин	Флемоксин-солотаб	25-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Амоксициллина клавуланат	Аугментин, амоксиклав, флемоклав солотаб	20-40 мг/кг в 3 введения внутрь, в/в
Ингибиторзащищенные пенициллины с антисинегнойным действием		
Тикарциллина клавуланат	Тиментин	50 мг/кг в 3 введения внутрь, в/в
Цефалоспорины 1-го поколения		
Цефазолин	Кефзол, рефлин, цефамезин	50-100 мг/кг в 3 введения в/м, в/в
Цефалексин	Цефалексин	25-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Цефрадин	Сефрил	25-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Цефадроксил	Дурацеф	25-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Цефалоспорины 2-го поколения		
Цефаклор	Цеклор, верцеф	25-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Цефуросим натрия	Зиннацеф	30-40 мг/кг в 2 введения в/м, в/в
Цефуросим аксетил	Зиннат	50-100 мг/кг в 2 введения внутрь
Цефалоспорины 3-го поколения		
Цефотаксим	Клафоран	50-100 мг/кг в 3 введения в/м, в/в
Цефтриаксон	Лонгачеф, роцефин	50-75 мг/кг в 1 введения в/м, в/в
Цефтибутен	Цедекс	50 мг/кг в 2-3 введения внутрь
Цефиксим	Супракс	50 мг/кг в 2-3 введения внутрь
Цефалоспорины 3-го поколения с антисинегнойным действием		
Цефтазидим	Фортум	50 мг/кг в 3 введения в/м, в/в
Цефоперазон	Медоцеф, цефобид, дардум	50 мг/кг в 2 введения в/м, в/в
Цефоперазона сульбактам	Сульперазон (с 2 мес.)	50 мг/кг в 2 введения в/м, в/в

Препарат	Торговое название	Дозировка
Аминогликозиды		
Амикацин	Орлобин, селемицин	10-15 мг/кг в 2 введения в/м, в/в
Нетилмицин	Нетромицин	5 мг/кг в 2 введения в/м, в/в
Оксазолидоны		
Линезолид	Зивокс (с 5 лет)	10 мг/кг в 2 введения внутрь, в/в
Цефалоспорины 4-го поколения (с 2-х мес.)		
Цефепим	Максипин	50 мг/кг в 2 введения в/в
Цефпиром	Кейтен	50 мг/кг в 2 введения в/в
Карбапенемы		
Имипенем	Тиенам	30-60 мг/кг в 3 введения в/в
Меропенем	Меронем (с 3-х мес.)	20-40 мг/кг в 3 введения в/в
Гликопептиды		
Ванкомицин	Ванкоцин	40-60 мг/кг в 3-4 введения в/в
Линкозаминны		
Линкомицин	Нелорен	20-40 мг/кг в 2 введения в/м, в/в 60 мг/кг в 2 введения внутрь
Клиндамицин	Далацин С, климицин	25 мг/кг в 2-3 введения внутрь
Макролиды		
Эритромицин	Эригексал, эрик	40 мг/кг в 4 введения в/в с 12 лет
Спирамицин	Ровамицин	150000 Ед/кг в 2 введения внутрь, в/в с 12 лет
Мидекамицин	Макропен	30-50 мг/кг в 3 введения внутрь
Кларитромицин	Клацид, кларикар	15-20 мг/кг в 2 введения внутрь, в/в с 12 лет
Рокситромицин	Рулид	4-8 мг/кг в 2 введения внутрь
Азитромицин	Сумалек, сумамед	10 мг/кг в 1 введение 3 дня
Препараты других групп		
Хлорамфеникол	Хлорамфеникол (с 3 лет)	30-80 мг/кг в 2 введения внутрь, в/в, в/м
Флуимуцил	Тиамфеникол + АЦЦ	20-25 мг/кг в 2 введения в/м
Рифампицин	Бенемисин, рифадин	8-10 мг/кг в 1-2 введения внутрь
Доксициклин	Вибрамицин (с 8 лет)	2-4 мг/кг в 1-2 введения внутрь

Ниже приведены средние терапевтические дозы антибактериальных препаратов, наиболее часто применяемых в амбулаторной практике:

Ошибки при комбинированном назначении АБ

На современном этапе при наличии большого арсенала высокоэффективных препаратов широкого спектра показания к комбинированной терапии значительно сужены, и приоритет в лечении респираторных инфекций у детей остается за монотерапией. Комбинированная антибактериальная терапия не имеет реальных преимуществ ни в выраженности эффекта, ни в предотвращении развития резистентных штаммов [4, 10, 12]. Основными показаниями к проведению комбинированной терапии являются тяжелое течение пневмонии с наличием осложнений, пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов, когда имеется высокая вероятность ассоциации возбудителей.

К сожалению, часто в амбулаторной практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда больным с неосложненной пневмонией, без тяжелой фоновой патологии (недоношенность, гипотрофия II или III степеней, тяжелая энцефалопатия, врожденные пороки сердца, врожденные заболевания спинного мозга и мышечной системы) назначают два антибиотика. Логичного обоснования этой тактики лечения нет, при этом следует учитывать возможный антагонизм препаратов, более высокий риск побочных реакций и увеличение стоимости лечения.

Ошибки, связанные с длительностью терапии

В некоторых случаях проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия, что обусловлено, в первую очередь, недостаточным пониманием цели самой терапии, которая сводится, прежде всего, к эрадикации возбудителя или подавлению его дальнейшего роста [7]. Собственно воспалительная реакция легочной ткани, которая проявляется различными клинико-рентгенологическими признаками (аускультативная картина, сохраняющаяся инфильтрация, ускоренная СОЭ) регрессирует медленнее и не требует продолжения антибактериальной терапии. В связи с этим следует считать ошибочной тактику, согласно которой у больного с сохраняющимися остаточными рентгенологическими признаками легочной инфильтрации, увеличением СОЭ при нормализации температуры тела и исчезновении признаков инфильтрации, продолжается антибактериальная терапия. Еще более ошибочна тактика замены одного препарата на другой в подобных ситуациях, расцениваемых врачом как неэффективность проведенной терапии. У части пациентов после исчезновения признаков интоксикации и даже регрессии воспалительных изменений в легочной ткани в течение длительного времени может сохраняться общая слабость, потливость, субфебрильная температура. Последняя расценивается врачом как проявление не полностью купированной инфекции, что «подтверждается» рентгенологическими признаками в виде изменений легочного рисунка и обычно влечет за собой назначение второго антибактериального препарата, несмотря на отсутствие изменений со стороны крови. Между тем, подобная клиническая картина часто обусловлена постинфекционной астенией и не требует назначения антибактериальной терапии, хотя, разумеется, в

каждом конкретном случае необходимы тщательное обследование ребенка и подробная расшифровка всей имеющейся симптоматики. Средняя продолжительность антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллите составляет 10 дней, остром среднем отите – 5-7 дней, остром синусите – 10-14 дней, острой неосложненной пневмонии – 5-7 дней [2, 6, 8, 11].

В приведенном обзоре даны наиболее общие рекомендации по использованию антибиотиков при ОРЗ у детей. Разумеется, приоритет в выборе того или иного препарата принадлежит лечащему врачу с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Литература

1. Балясинская Г.П., Богомильский Р.М. Местная антибиотикотерапия заболеваний верхних дыхательных путей у детей// Вопросы современной педиатрии, 2003. - №1. - С. 88-92.
2. Лопатин А.С. Клиническая антимикробная терапия. - М.: Гетар-мед., 2000. - 134с.
3. Самсыгина Г.А., Брашнина Н.П., Выхристюк О.Ф.// Педиатрия, 1998. - №1. - С. 54-58.
4. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Герасченко Т.И. Консилиум медиком: Приложение. - М., 2002 - №2. - С. 3-7.
5. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия острых инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей: Методические материалы. - М., 2004. - 25с.
6. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». - М., 2005.
7. Таточенко В.К. Антибактериальное лечение острых респираторных заболеваний у детей// Фарматека, 2002. - №11. - С. 3-9.
8. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей// Педиатрия, 2004. - №1. - С. 3-7.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М., Гетар-мед, 1998. - 245с.
10. Gendrel D. Pneumonies communautaires de 1 enfant: etiology et traitement. Arch.Pediatr. - 2004. - №9. - p.278-288.
11. Jacobs R.S. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005. - №19. - p.938-943.
12. Pennie R. Prospective study of antibiotic prescribing for children. Can Fam Physician. 2003. - №44. - p.1850-1855.

Поступила 27.03.06