

Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций:

Вдохновение → клиническое мышление → результат

22-23 сентября в г. Киеве состоялся международный конгресс по рациональной антибиотикотерапии стран СНГ «Inspiration 2012: внимание лечению инфекций», в котором приняли участие отечественные специалисты, а также ведущие эксперты соответствующего профиля из США, Бельгии, Испании, Турции, Канады, России, Казахстана, Грузии, Армении и ряда других стран.

*Теория без практики – мертва,
практика без теории – слепа.
Александр Суворов*

Inspiration: в унисон с медицинскими инновациями

С целью оперативного и более широкого информирования украинской врачебной аудитории в регионах о последних достижениях в области антибиотикотерапии (АБТ), представленных рамках Inspiration 2012, при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн» в г. Кривой Рог была проведена научно-практическая конференция «Вопросы лечения и профилактики инфекций в педиатрии: экспертная точка зрения» (6 декабря, 2012 г.).

Участниками форума стали семейные врачи, терапевты, педиатры, оториноларингологи, пульмонологи. Мероприятие характеризовалось широким спектром рассматриваемых тем и их разнонаправленностью: например, член-корреспондент НАНМ Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева рассмотрела принципы рациональной антибиотикотерапии (АБТ), а заведующий кафедрой внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой акцентировал внимание на рисках, связанных с назначением антибактериальных средств.

Клиническое мышление: симбиоз науки и практики



Главный детский инфекционист г. Киева, доцент кафедры детских инфекционных заболеваний и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Федор Иванович Лапий в своем докладе уделил внимание особенностям основных возбудителей бактериальных инфекций дыхательных путей (ИДП), которые влияют на выбор терапии.

– ИДП представляют собой одну из наиболее актуальных проблем, ассоциирующуюся с большим количеством случаев смерти, высокой частотой госпитализации и численностью дней нетрудоспособности, а также с существенными материальными затратами.

Максимальное количество смертельных случаев, обусловленных пневмонией, в том числе в педиатрической популяции, зарегистрировано в африканском и азиатском регионах, однако летальные исходы фиксируются и в развитых странах.

Почему в XXI веке, в эру технологического и медицинского прогресса, пневмония по-прежнему остается значимой причиной смерти детей?

К основным факторам относят неадекватную диагностику и нерациональную терапию, выделение агрессивных инфекционных агентов и повышение их резистентности к антибактериальным средствам, несоблюдение врачебных предписаний, несвоевременное обращение за медицинской помощью, несбалансированное питание и низкий социальный статус, неадекватный иммунный ответ и проч. Следует отметить, что спектр возможных возбудителей инфекций за последние десятилетия практически не изменился, тогда как их чувствительность к антибиотикам постоянно меняется, что предопределяет необходимость расширять познания в данной области.

Наиболее часто в клинической практике педиатры сталкиваются с такими респираторными инфекциями, как острый средний отит (ОСО), острый бактериальный риносинусит (ОБРС), острый бронхит (ОБ), острый тонзиллит (ОТ), внебольничная пневмония (ВП), которые могут иметь как вирусную, так и бактериальную этиологию. Несмотря на отсутствие у врача первичного звена «лаборатории в кармане», назначение АБТ осуществляется не «вслепую»: при выборе антибактериального средства специалист должен руководствоваться данными доказательной медицины относительно наиболее вероятных возбудителей.

ОСО

Согласно данным Ruohola и соавт. (2006), в 66% случаев у педиатрических пациентов с ОСО выявляется сочетание вирусной и бактериальной инфекции; 27% случаев заболевания обусловлены бактериальными возбудителями (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*), 4% – вирусами; приблизительно в 4% случаев установить этиологию не удается [1].

ОБРС

Распределение микроорганизмов по частоте выделения выглядит следующим образом: *S. pneumoniae* – 20-43%, *H. influenzae* – 22-35%, *M. catarrhalis* – 2-10%, другие стрептококки – 3-9%, анаэробы – 0-9%, золотистый стафилококк – 0-8%, прочие – 4% [2].

Частота выявления соответствующих штаммов во взрослой и детской популяции сопоставима.

! Наиболее частым бактериальным возбудителем инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей всех возрастных групп является *S. pneumoniae*; нетипичный *H. influenzae* и *M. catarrhalis* актуальны у детей младше 5 лет, *M. pneumoniae* чаще встречается у пациентов школьного возраста (6-18 лет).

ОБ

До 90% случаев заболевания возникают на фоне острой респираторной вирусной инфекции [3], часто (40-45% случаев) выявляются вирусно-бактериальные ассоциации возбудителей [4]. Среди вирусных патогенов наиболее значимыми являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, корона- и риновирусы, вирусы группы Коксаки; среди бактериальных – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

ВП

Как отмечают Woodhead и соавт. (2011), со времени предыдущего пересмотра рекомендаций по лечению ИНДП существенных изменений в этиологической структуре патологий не произошло [5]. Весомую роль играют *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Некоторыми отличиями характеризуется спектр микроорганизмов-возбудителей у новорожденных: на первый план выходят листерии, стрептококки группы В, грамотрицательные энтеробактерии, врожденная цитомегаловирусная инфекция. Серьезной проблемой для отечественного здравоохранения является высокий уровень заболеваемости туберкулезом.

К сожалению, недостаточные познания в области клиники острых респираторных заболеваний (ОРЗ), спектра возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), ограниченное использование методов экспресс-диагностики, особенности административного подхода (в настоящее время в Украине популярна среди врачей и поддерживается руководством медицинских учреждений «перестраховочная» тактика назначения антибиотиков), лечение «анализов», а не болезни обуславливают необоснованное и нерациональное применение АБТ. Это особо актуально в случае выявления с помощью данного метода микоплазмы и хламидии: носительство указанных микроорганизмов может наблюдаться в течение 5-7 мес после острого заболевания, однако данный факт не учитывается клиницистами и в ряде случаев становится предпосылкой к неоправданно частому назначению макролидов [6].

Определенные трудности ассоциируются и с проведением серологических тестов.

ОТ

По данным А.А. Зайцева и соавт. (2007), ОТ имеет вирусную этиологию в 30-60 и 15-40% случаев у взрослых и детей соответственно [7]); ведущая роль среди бактериальных возбудителей принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (в случае обострений заболевания выявляются ассоциации патогенов (золотистый стафилококк, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаэробы), способных вырабатывать β-лактамазы).

Механизмы резистентности микроорганизмов к влиянию АБП варьируют:

- *S. pneumoniae* модифицирует пенициллинсвязывающий белок (стойкость преодолевается путем повышения дозы АБП);
- *H. influenzae*, *M. catarrhalis* вырабатывают β-лактамазы (рекомендуется использование защищенных аминопенициллинов и АБП, устойчивых к влиянию указанных ферментов).

Нельзя экстраполировать данные, касающиеся распространенности макролид- и пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*, полученных в одном регионе, на другую географическую область: например, в Великобритании, Германии, России, Италии, Бельгии, Японии частота выявления штаммов, стойких к макролидам, значительно превышает таковую микроорганизмов, резистентных к пеницилинам; тогда как в Мексике, США, Сингапуре, Испании эти показатели практически сопоставимы.

Данные ряда исследований показывают, что проблема антибиотикорезистентности актуальна для детского населения, в особенности для детей первых лет жизни.

Продолжение на стр. 36.

Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций:

Вдохновение → Клиническое мышление → результат

Продолжение. Начало на стр. 35.

В сентябре 2010 г. в Украине стартовал международный проект SOAR по исследованию чувствительности респираторных патогенов к АБП (включает 30 стран). В нем принимают участие клинические центры г. Киева, Львова, Винницы, Ивано-Франковска, Запорожья, Харькова, Днепропетровска; результаты испытания ожидаются в этом году.

Эксперты высказывают надежды, что полученные данные позволят оптимизировать стандарты АБТ в случае респираторных инфекций в соответствии с локальной чувствительностью основных патогенов.

Как же переключаются теоретические данные и практические результаты лечения?



На этот вопрос ответила заведующая кафедрой педиатрии и лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Светлана Алексеевна Мокия-Сербина, представившая к рассмотрению интересный клинический случай.

Как подчеркнула спикер, само наличие вопросительного знака в названии доклада — «Острый бактериальный бронхит у ребенка?» — предполагало критичную и вдумчивую оценку врачебной аудиторией тактики специалиста на диагностическом и терапевтическом этапах.

ОБ является актуальной проблемой в педиатрической практике: согласно данным, представленным в рамках международного семинара по рациональной терапии и профилактике ОРЗ у детей (2010), заболеваемость данной патологией в возрастной группе от 1 до 3 лет составляет 200 случаев на 1 тыс.

В подавляющем большинстве случаев (90%) ОБ имеет вирусную этиологию. Первично бактериальную этиологию ОБ, как правило, констатируют у детей с нарушениями со стороны центральной нервной системы, сопровождающимися эпизодами аспирации; кроме того, достаточно часто наблюдается присоединение бактериальной флоры, что сопряжено с повышением риска развития различных осложнений.

Обеспеченность экспертов вызывает высокая частота случаев необоснованной и нерациональной АБТ: например, по данным О.В. Жуковой и соавт. (2011), в одной из детских больниц г. Нижнего Новгорода (РФ) АБТ по поводу ОБ назначают 85% (!) детей (преимущественно цефалоспорины II-III поколения) курсом ≥ 7 дней, причем треть пациентов получают 2 АБП [8].

Клинический случай

Мама девочки 2 лет 8 мес обратилась к врачу с жалобами на повышение температуры тела ребенка до 38°C в течение 2 сут, непродуктивный кашель, ринит, симптомы интоксикации (снижение аппетита, апатию).

Объективный осмотр: выявлены бледность кожных покровов, тахикардия (до 124/мин), частота дыхания — 32/мин; умеренная гиперемия слизистой оболочки небных дужек, небных миндалин и задней стенки глотки; при перкуссии определялся коробочный оттенок легочного звука, аускультативно — жесткое дыхание над всей поверхностью легких, единичные сухие двусторонние хрипы.

Анамнез жизни: ОРЗ — 3-4 р/год, в течение года ребенок получил однократный 5-дневный курс АБТ амоксициллином 30 мг/кг/сут.

Данные лабораторных методов исследования: результаты общего анализа крови свидетельствуют о лимфопении, умеренно выраженном лейкоцитозе и повышении СОЭ, что позволяет предположить вирусную природу заболевания.

На основании полученных данных был установлен диагноз ОБ.

Пациентке было назначено лечение в соответствии с приказом МЗ Украины от 13.01.2005 г. № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»:

- противовирусные средства;
- муколитики;
- антипиретики (используются по показаниям);
- увеличение потребления жидкости на 50% от величины физиологической суточной потребности.

Использование АБП при ОБ вирусной природы не рекомендуется ни в лечении, ни в качестве профилактики осложнений: результаты рандомизированных клинических исследований, проведенных Snow и соавт. (2001), свидетельствуют об отсутствии положительного эффекта раннего назначения антибактериальных средств детям с ОРЗ в отношении частоты возникновения пневмонии и ОСО [9].

Спустя 3 дня (на 5-й день болезни) состояние ребенка ухудшилось: температура тела повысилась до $39,5^{\circ}\text{C}$, усилились симптомы интоксикации, участился малопродуктивный кашель, наблюдалась тахикардия до 140/мин, частота дыхания составляла 36-38/мин.

Во время осмотра выявлено, что гиперемия слизистой оболочки небных дужек, миндалин и задней стенки глотки сохранилась, перкуторно выявлено приглушение легочного звука справа, при аускультации прослушивались жесткое дыхание над всей поверхностью легких, средне- и мелкопузырчатые влажные хрипы на всем протяжении легких (более выражены в медиальных отделах справа).

Дополнительно был выполнен общий анализ крови (наблюдались повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, несколько возросла СОЭ), проведена рентгенография органов грудной клетки (выявлена инфильтрация в нижних медиальных отделах легких), оценивались уровни СРБ и прокальцитонина.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу правосторонней пневмонии.

К общепризнанным маркерам бактериальной инфекции относятся:

- лейкоцитоз (≥ 15 тыс./мкл);
- нейтрофилез (≥ 10 тыс./мкл);
- палочкоядерный сдвиг влево ($\geq 1,5$ тыс./мкл);
- СРБ ≥ 30 мг/л;
- прокальцитонин ≥ 2 нг/мл.

Известно, что наиболее частым бактериальным возбудителем ИНДП у детей во всех возрастных категориях является *S. pneumoniae*, поэтому при выборе АБП следует учитывать чувствительность к нему данного микроорганизма. Высокочувствителен *S. pneumoniae* к воздействию амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и др. (Р.С. Козлов, 2010); не рекомендуется использовать для лечения инфекций, обусловленных указанным возбудителем, триметоприм/сульфаметоксазол, тетрациклин, левомецетин, цефаклор, цефтибутен, цефиксим по причине их низкой активности.

Немаловажной представляется скорость формирования резистентности: согласно данным, представленным на конгрессе ESPID (г. Вена (Австрия), 10-13 апреля, 2010 г.) Р.С. Козловым (23 города, 2449 штаммов), медленнее всего устойчивость у пневмококка развивается к защищенным аминопенициллинам [10].

По данным ученого, представленным в 2006 г., не выявлено устойчивых к воздействию амоксициллина/клавуланата штаммов гемофильной палочки.

В качестве стартовой терапии в педиатрической практике амоксициллин/клавуланат используют в случае острых осложненных респираторных инфекций, на фоне сопутствующей патологии, в отсутствие эффективности терапии незащищенными аминопенициллинами в течение 3 сут, при условии проведения АБТ в предшествующие 2-3 мес.

В качестве стартового препарата пациентке были назначены амоксициллин/клавуланат (Аугментин) в виде суспензии 228,5 мг/5 мл 45 мг/кг/сут в 3 приема (по 8 мл 2 р/сут) курсом 5 дней в начале приема пищи, а также симптоматическая терапия.

При повторной консультации (через 3 сут) отмечены улучшение общего состояния ребенка, восстановление дневной активности и повышение аппетита, нормализация температуры тела (регистрируется только вечерний подъем до $37,2^{\circ}\text{C}$), уменьшение частоты приступов кашля (наблюдаются преимущественно в утренние часы); аускультативно выявляются жесткое дыхание, влажные средне- и крупнопузырчатые хрипы справа в подлопаточной области. Переносимость терапии оценена как хорошая.

Как отметила С.А. Мокия-Сербина, в настоящее время пересматривается тактика отмены АБТ у пациентов с внебольничной пневмонией через 2-3 дня после исчезновения симптомов интоксикации: по данным Dumbag и соавт. (2003), подобный подход является целесообразным всего у 50% больных; в остальных случаях решение принимается на основании данных о свойствах возбудителя, тяжести заболевания, а также с учетом ответа на лечение [11]. Помимо этого, докладчик акцентировала внимание на невозможности экстраполяции результатов относительно оптимальных сроков лечения оригинальными антибиотиками на продолжительность терапии генерическими средствами.

Результат: эффективнее, безопаснее, доступнее

Правильный выбор стартовой АБТ (основывающийся на сведениях о региональных уровнях резистентности, особенностях течения заболевания и др.) позволяет достичь клинического успеха в большинстве случаев лечения бактериальных респираторных инфекций.

Проведение мероприятий подобного формата, адаптированных к условиям Украины и направленных на практикующих врачей в регионах, облегчает их доступ к наиболее свежей медицинской информации и способствует повышению качества оказываемой населению медицинской помощи в области антибиотикотерапии.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ольга Радучич**

AGMT/06/UA/30.01.2013/7115

Печатается при содействии «ГлаксоСмитКляйн»