

Принципы рациональной антибиотикотерапии у детей

Доцент Мамлеев Р.Н.



МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
Российское общество акушеров-гинекологов
МОО «Альянс оториноларингологов»

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Российские практические
рекомендации

Москва
2014

1. Необходимо соблюдение показаний к АБТ. Антибиотик показан:

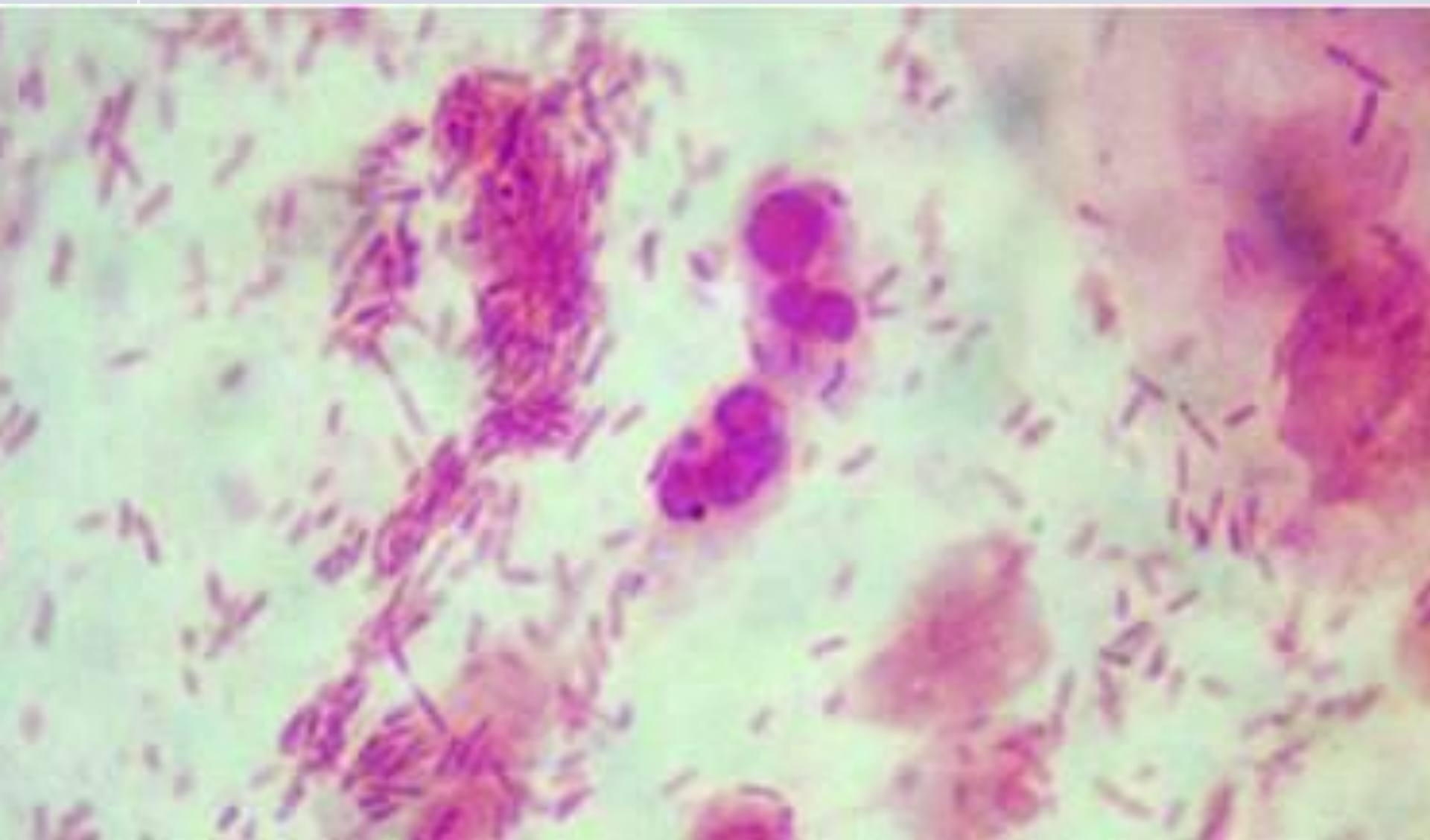
- 1) *при острых и обострении хронических инфекционных процессов в том случае, если доказана этиологическая роль бактерий;*
- 2) *при высоком риске бактериального инфицирования или суперинфекции (при ИДС, у иммунокомпрометированных пациентов, у младенцев, у детей с плохим уходом, для профилактики периоперационных бактериальных осложнений).*

Современные международные руководства выделяют следующие диагностические критерии острого бактериального риносинусита (ОБРС) у детей [17, 19, 20]:

- симптомы инфекции ВДП не купируются или отсутствует положительная динамика в течение ≥ 10 дней;
- выраженные симптомы (высокая лихорадка, гнойное отделяемое из носа, значительное нарушение общего состояния) на момент начала заболевания, которые персистируют в течение 3–4 дней, и имеется угроза гнойно-септических орбитальных процессов или внутричерепных осложнений;
- симптомы инфекции ВДП полностью или частично купируются в течение 3–4 дней, однако в течение 10 дней от момента появления первых симптомов отмечается рецидив (лихорадка, ринорея, кашель).

**2. Перед началом антибиотикотерапии
необходима бактериоскопическая
(микроскопия мазка, окрашенного по Граму)
и бактериологическая диагностика
(выделение возбудителя и определение его
чувствительности к антибиотикам).**





Полиморфно-ядерные лейкоциты и грамотрицательные палочки.

В подавляющем большинстве случаев антибиотики назначаются эмпирически, т.е. назначение базируется на предположении о наиболее вероятном возбудителе.

Такая практика оправдана только для терапии нетяжелых внебольничных инфекций, спектр возбудителей которых ограничен.

При лечении госпитальных инфекций не представляется возможным предсказать, какой возбудитель вызвал инфекцию, каковы его характеристики и чувствительность к антибиотикам.

В связи с этим для адекватной терапии внутрибольничных инфекций необходимо проведение бактериоскопической и бактериологической диагностики, а также - в идеале - многократное мониторирование минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика для выделенного микроба в процессе лечения.

3. При амбулаторном лечении антибиотик назначают только перорально.

Сегодня на отечественном фармрынке имеется широкий ассортимент антибиотиков с высокой биодоступностью

(процентом препарата, всосавшегося в кишечнике и попавшего в системный кровоток после его приема внутрь).

Применение таких препаратов позволяет избежать инъекционной нагрузки на покровы ребенка.

Щадящие режимы антибиотикотерапии в педиатрии



“Участковый педиатр, который, как и 10-20 лет назад, назначает своим пациентам инъекции ампициллина и линкомицина, проявляет консерватизм и недостаток знаний, пользуясь беспомощностью маленьких пациентов и вводя в заблуждение родителей об отсутствии альтернативы.”

Н.В. Белобородова

Показанием для инъекционного введения антибиотиков являются только тяжелые инфекции или невозможность перорального приема,

но это удел уже госпитального этапа!

На госпитальном этапе при нетяжелых инфекциях также возможно пероральное введение антибиотика.

Тяжелое состояние больного требует парентерального введения препарата (лучше - внутривенно).

В настоящее время в педиатрической практике применяется т.н. ступенчатая антибиотикотерапия (step-down терапия),

при этом в начале курса лечения в стационаре антибиотик назначают парентерально, а при положительной динамике состояния больного (в среднем через 3 - 7 дней) переходят на применение пероральной формы препарата, при этом больной может продолжать лечение амбулаторно.

4. Лечение внебольничной инфекции как правило

проводится одним антибиотиком.

- При внутрибольничной инфекции может потребоваться комбинация двух антибактериальных препаратов с возможным добавлением противогрибковых, противовирусных и/или противопротозойных препаратов.**

5. Длительность антибиотикотерапии

определяется

тяжестью состояния,

характером возбудителя,

возрастом ребенка

и его преморбидным фоном.

**6. При отсутствии эффекта от антибиотика
в течение первых 48-72 ч лечения
производится его замена**

**(продолжение его применения “курсом 7-10 дней”
неоправдано).**

**Но обязательна ревизия
этиологического диагноза
и пересмотр фармакодинамического спектра
(не дублировать «неудачный» препарат!).**

7. Критериями отмены антибиотиков являются:

- **Отсутствие температуры (*в течение 2 - 3 дней*).**
- **Отсутствие интоксикации, признаков органной недостаточности (*например, дыхательной*).**
- **Исчезновение клинических симптомов.**
- **Отсутствие значительных Rö-изменений.**
- **Нормализация картины периферической крови.**

8. При лечении бактериальных инфекций к антибиотику предъявляются определенные требования:

- Если микробиологическое исследование еще не проводилось и возбудитель пока неизвестен, но тяжесть состояния не позволяет ждать результатов бактериологического исследования, для эмпирической терапии необходим препарат с высокой активностью против всех вероятных возбудителей (антибиотик широкого или ультраширокого спектра действия).

Эскалационная терапия ?

Эскалационный принцип – применение в режиме стартовой терапии препаратов, которые обычно обладают высокой эффективностью в отношении **внебольничных инфекций**.

Эскалационная терапия ?

При тяжелых инфекциях неадекватная
стартовая антимикробная терапия
(невозможность контроля очага инфекции)
ухудшает результаты лечения
и является независимым фактором риска
неблагоприятного исхода

Деэскалационная терапия

Препараты ультраширокого спектра действия, назначенные в режиме эмпирической терапии тяжелой инфекции, после стабилизации состояния больного и получения микробиологических данных (возбудителя, антибиотикограммы) могут быть заменены препаратами более узкого спектра.

Деэскалационная терапия

должна применяться у больных в критическом состоянии (тяжелая инфекция) при высокой вероятности летального исхода в случае неэффективности стартовой антибактериальной терапии, т.е. у пациентов с:

- Нозокомиальной пневмонией (в т.ч. ВАП)
- Ангиогенными инфекциями
- Тяжелой внебольничной пневмонией
- Менингитом
- Тяжелым сепсисом и септическим шоком



- Если бактериологическое исследование уже проведено и возбудитель известен, речь идет о целенаправленной антибиотикотерапии, необходим препарат с высокой селективной активностью против выделенного возбудителя (антибиотик узкого спектра действия).

- **Антибиотик должен обладать высокой органотропностью,**

т.е. способностью накапливаться в пораженном органе (например, в легочной ткани, почках и т.п.), создавая там концентрации, значительно превышающие МПК антибиотика для данного возбудителя

- **Антибиотик должен обладать высокой степенью безопасности:**

превышение его дозы

даже в несколько раз

не должно приводить к токсическому эффекту

(антибиотик должен иметь широкий спектр

терапевтической концентрации

или “коридор безопасности”).

- **Антибиотик должен обладать хорошей переносимостью:**

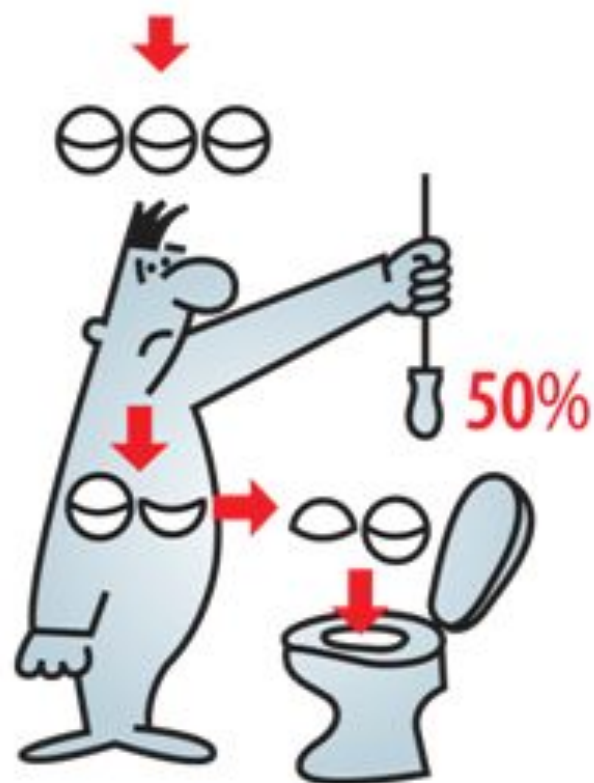
у него должно отсутствовать неблагоприятное воздействие терапевтических концентраций на организм ребенка

(угнетение микрофлоры кишечника и др. должны быть сведены к минимуму).

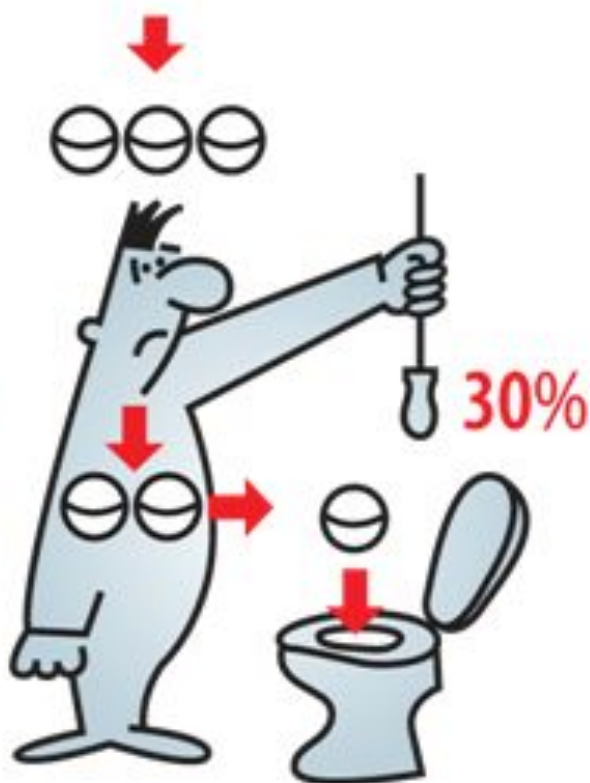
Безопасность

Низкая «остаточная» концентрация амоксициллина в кишечнике и снижение риска желудочно-кишечных расстройств¹

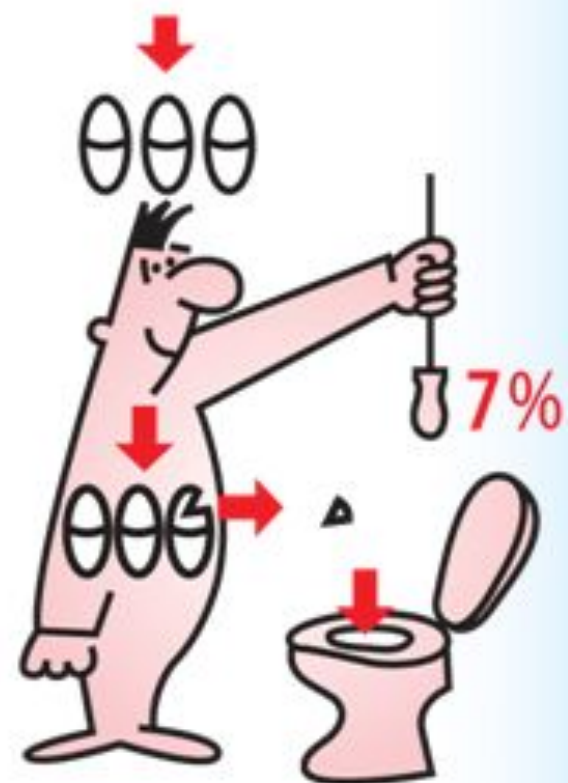
Ампициллин (таб.)



Амоксициллин (капс.)



ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®



• **Антибиотик должен иметь**
длительный период полувыведения ($T_{1/2}$)

- это позволяет снизить частоту приемов
и повысить исполнительность
(комплаентность) пациента,
особенно - при амбулаторном лечении.

Проблема выбора оптимального препарата.

- При прочих равных условиях предпочтение следует отдавать препарату
 - с пероральным путем введения,
 - с лучшей фармакокинетикой,
 - с минимальной токсичностью.

Не последнюю роль играет стоимость препарата
(фармако-экономические соображения)!

Правила антибиотикотерапии ОРЗ

Из 100 детей с ОРЗ пневмонией болеет 1-2 ребенка, бактериальными болезнями ВДП – еще 3-5 детей

(данные Таточенко)

Выявить эти группы детей – самая трудная задача участкового педиатра !

Антибактериальные препараты следует назначать:

□ больным с явными бактериальными очагами

□ при подозрении на бактериальный очаг:

□ лейкоцитозе $> 15000 / \text{мм}^3$

□ сдвиге формулы с $> 5\%$ палочкоядерных

□ повышении СОЭ > 20 мм/час

После снятия подозрения – антибиотик сразу отменяют !

Таблица 1. Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ крови [1, 2].

Значение уровня ПКТ	Интерпретация	Методы определения
менее 0,1 нг/мл	Характерно для здоровых людей с 3-х дней жизни. Вероятность бактериальной инфекции практически отсутствует.	BRAHMS PCT sensitive Kryptor, BRAHMS PCT sensitive LIA
0,1 - 0,25 нг/мл	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует.	BRAHMS PCT sensitive Kryptor, BRAHMS PCT sensitive LIA,
0,25 - 0,5 нг/мл	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала.	BRAHMS PCT LIA
0,5 - 2 нг/мл	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Необходимо исключение неинфекционных причин повышения ПКТ. Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6-24 часа.	BRAHMS PCT sensitive Kryptor, BRAHMS PCT sensitive LIA, BRAHMS PCT LIA,
2 - 10 нг/мл	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ.	BRAHMS PCT-Q
более 10 нг/мл	Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ.	

Причины избыточного использования антибиотиков

- Сходство клиники многих вирусных и бактериальных ОРЗ
- Частота смешанных инфекций
- Недоступность экспресс-методов этиологической диагностики
- Стресс в связи с невозможностью наблюдения за больным с ОРЗ на дому
- Давление администрации в случае негладкого течения ОРВИ без антибиотика
- Рецептивность к сообщениям негативного характера
- Недостаточное знание клиники ОРЗ

Признаки неосложненной ОРВИ

Синдром	Общие нарушения	Респираторные симптомы
<ul style="list-style-type: none">■ Ринит■ Назофарингит■ Тонзиллит■ Конъюнктивит■ Бронхит■ Катар. синусит■ Ларингит	<ul style="list-style-type: none">■ T⁰ умеренная■ T⁰ > 38⁰ < 3 дней■ Фебрильные судороги■ Нарушение аппетита■ Головная боль■ Миалгии■ Герпес	<ul style="list-style-type: none">■ Кашель■ Насморк■ Покраснение зева■ Осиплость■ Рассеянные хрипы■ Обструкция

Острый синусит: тактика?

При изучении динамики рентгенологических изменений у 84 детей с ОРВИ и изменениями в верхнечелюстных пазухах в зависимости от проводимой терапии каких-либо преимуществ антибактериального или комплексного лечения перед применением только метода анемизации слизистой оболочки полости носа выявить не удалось.

Все это позволило считать выявляемые рентгенологические изменения в придаточных пазухах носа у детей с ОРВИ «спутниками» воспалительного процесса, реакцией слизистой оболочки на ОРВИ.

Педиатрия. 1987

Явные бактериальные очаги

- ▣ *Гноетечение из уха*
- ▣ *Гноетечение из глаз*
- ▣ *Перитонзиллярный абсцесс*
- ▣ *Флюктуация лимфоузла*
- ▣ *Периорбитальный отек*
- ▣ *Физикальные признаки пневмонии*

Явные бактериальные очаги



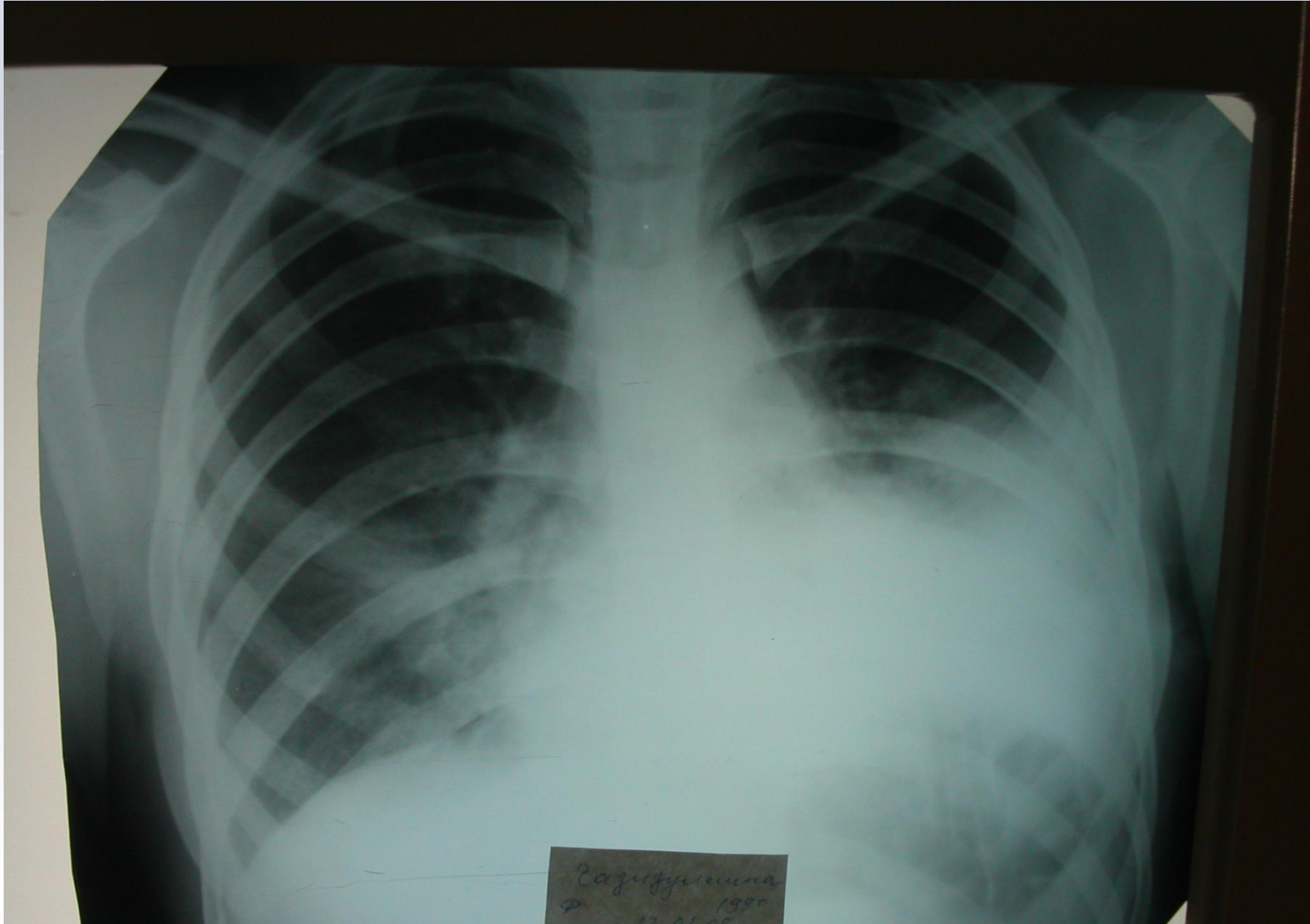
Шкала McIsaac для БГСА-тонзиллита

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^{\circ}$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст:	
- 3 -15 лет	1
- 15 – 44 лет	0
- старше 44 лет	-1

Явные бактериальные очаги



Явные бактериальные очаги



Газизуллина
1990
Ф. 12.01.00

Явные бактериальные очаги



Явные бактериальные очаги



Явные бактериальные очаги



Подозрение на бактериальную инфекцию

Признак	Возможное заболевание	Подтверждение
Боль в горле, налеты	Стрептококковая ангина	Посев на ГСГА, АСЛО
Боль в ухе	Острый отит	Отоскопия
Увеличение лимфоузла	Лимфаденит	Посев на ГСГА, АСЛО
Заложенность носа > 2 недель	Негнойный синусит	УЗИ Рентгенография
Одышка без обструкции	Пневмония	Рентгенография
Асимметрия влажных хрипов	Пневмония Микоплазмоз	Рентгенография
Втяжения грудной клетки	Пневмония	Рентгенография
Тяжелый токсикоз	Сепсис, пневмония	Госпитализация

Этиология острого синусита

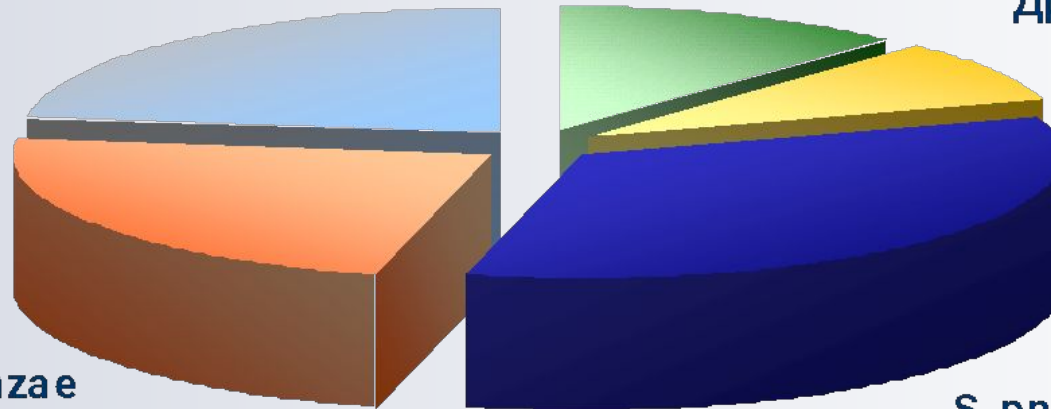
M. catarrhalis
23%

H. influenzae
23%

Вирусы
12%

Другие
8%

S. pneumoniae
34%



«Нечестивая тройца» при ОРЗ



Streptococcus pneumoniae (пневмококк)

- Gr - положительный кокк (диплококк)
- Не образует β -лактамазы



Haemophilus influenzae (палочка Афанасьева-Пфейфера, гемофильная палочка)

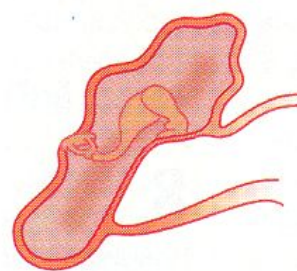
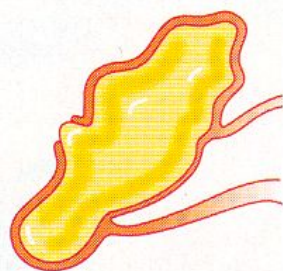
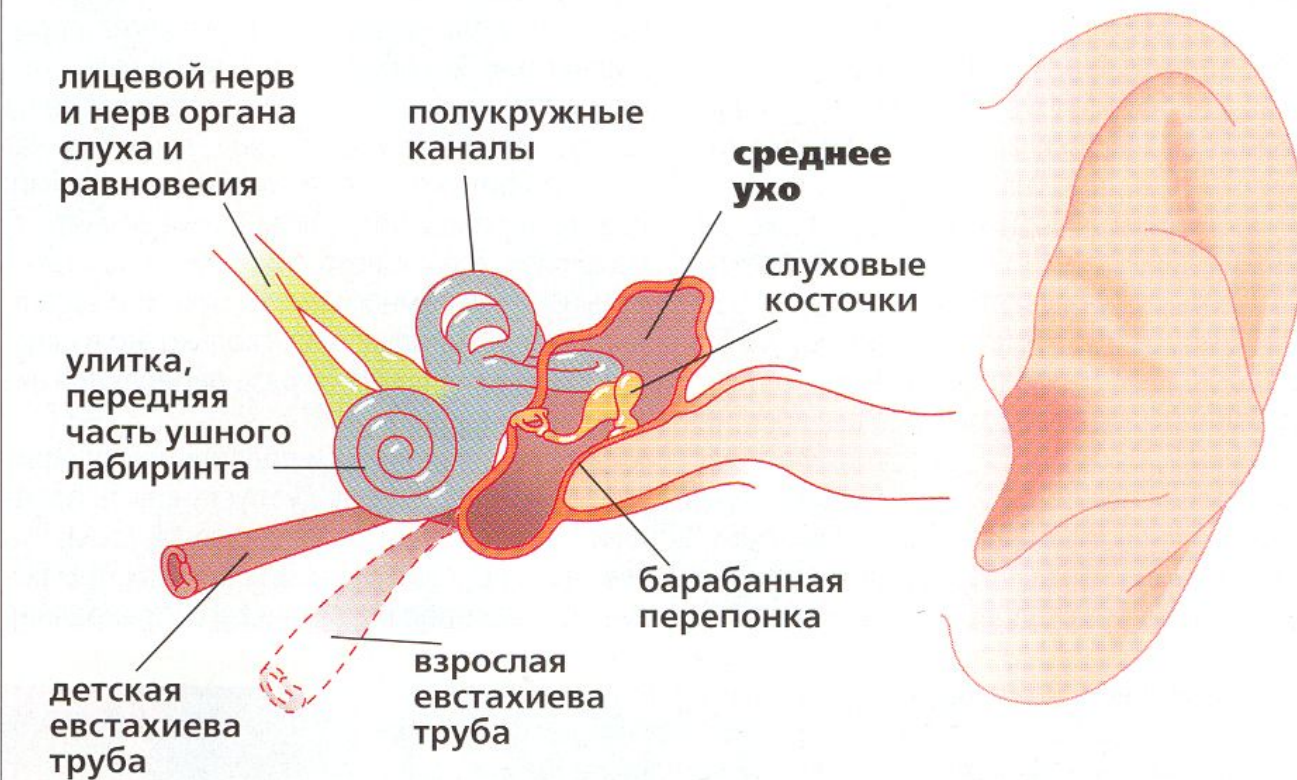
- Gr – отрицательная короткая палочка
- Часто образует β -лактамазы

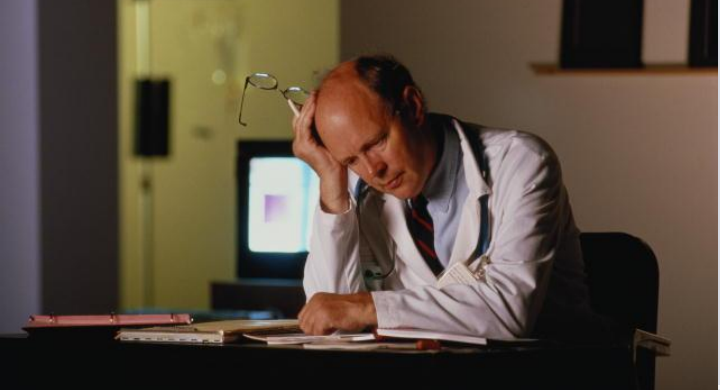


Moraxella catarrhalis (Branhamella)

- Gr – отрицательный диплококк
- Образует β -лактамазы

Острый средний отит





Ds: O.ОТИТ (?)

Лечить или не лечить ?

«Шестеро пациентов получают ненужное им лечение (антибиотики) оттого лишь, что мы опасаемся упустить седьмого, которому своими силами не справиться.

Вся проблема в том, чтобы распознать этого седьмого».

Чарльз Блюстоун,
ведущий отоларинголог
Питтсбургской детской клиники

«Мы пока склоняемся к тому, что риск от лечения меньше, чем от не лечения».

Джек Пэрадайз,
педиатр Питтсбургского университета

Ds: O.OTIT (?)

Антибиотики не предупреждают развитие острого среднего отита у детей с ОРВИ ?

Частота возникновения ОСО в группе детей, получавших плацебо, и в группе пациентов, принимавших ко-амоксиклав, достоверно не различалась.

Частота развития нежелательных явлений в обеих группах была сходной.

Для предотвращения развития 6 случаев ОСО необходимо пролечить ко-амоксиклавом 94 ребенка с ОРВИ.

Принимая во внимание значительный риск возникновения резистентности микроорганизмов к антибиотикам в результате избыточного и нерационального их применения, авторы указывают на необходимость снижения частоты назначения антимикробных препаратов при ОРВИ, в том числе и у детей из группы высокого риска развития ОСО.

*Autret-Leca E., Giraudeau B., Ployet M.J., Jonville-Bera A.
Amoxicillin/clavulanic acid in children with presumed viral upper respiratory infection:
a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial
British Journal of Clinical Pharmacology 2002*



Ds: O.отит (?)

Лечить или не лечить ?

Поскольку выраженный положительный эффект от приёма антибиотиков наблюдался только у детей младше 2 лет с двусторонним отитом и отитом, сопровождавшимся отореей, выжидательная тактика ведения является оправданной у большинства детей с данной патологией.

Rovers M.M., Glasziou P., Appelman C.L., Burke P., McCormick D.P., Damoiseaux R.A. et al.
Antibiotics for acute otitis media:
a meta-analysis with individual patient data. Lancet 2006.

Тактика антибактериальной терапии при ОСО

Возраст	ОСО с отореей	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелого течения ^а	Двусторонний ОСО без оторей	Односторонний ОСО без оторей
До 6 мес	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия
От 6 мес. до 2 лет ^б	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение ^в
2 года и старше	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение ^в	Антибактериальная терапия или наблюдение ^в

Примечание: а – критерии тяжести течения предполагают наличие выраженной интоксикации, выраженный болевой синдром, персистирование симптомов >24 часов, несмотря на симптоматическую терапию, и температуры ≥ 39 °С; б – для детей с установленным диагнозом ОСО; в – при условии наличия взрослого, адекватно оценивающего состояние ребенка, при возможности контакта с врачом, при доступности автотранспорта.

Таблица 5. Выбор антибактериального препарата при ОСО у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 40–90* мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат вн. 40–90* мг/кг/сут в 3 приема (по амоксициллину) Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1–2 р/с Джозамицин вн. 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Азитромицин вн. 10 мг/кг/сут в 1 прием Кларитромицин вн. 15 мг/кг/сут в 2 приема	Длительность терапии – 10 дн. у детей <5 лет, 5–7 дн. у детей >5 лет Для азитромицина – 3 дн. Для цефтриаксона – возможно однократное введение

* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

** При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при аллергии к бета-лактамам (для назначения макролидов); при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

*За что мы
не любим
(боимся,
опасаемся)
антибиотики?*

Антибиотики могут препятствовать иммунологическому созреванию ребенка

Характерный для новорожденного Th-2 ответ уступает более зрелому ответу Th-1 типа под влиянием микробной стимуляции, в т.ч. и во время ОРВИ, поскольку при этом усиленно размножается *пневмотропная флора*

Антибиотики подавляет эту стимуляцию, что способствует сохранению Th-2 ответа и частой респираторной заболеваемости

Побочные эффекты и осложнения



***Синдром
Лайелла***

Применение антибиотиков может повышать риск лимфом

Исследователи из Дании и Швеции в 1999-2002 гг. провели исследование с участием 3055 пациентов с не-ходжкинскими лимфомами. У участников исследования собирался анамнез перенесённых заболеваний и применения лекарственных средств.

Применение антибиотиков в детстве более чем в 10 раз повышает вероятность развития всех видов NHL.

Связь между применением НПВС и повышением риска NHL была на границе достоверности, но повышение риска диффузной крупноклеточной В-лимфомы было достоверным.

Другие препараты не повышали риск заболевания.

Не исключено, что возросшее потребление антибиотиков в XX веке может служить объяснением роста заболеваемости не-ходжкинскими лимфомами.

*Chang E.T., Smedby K.E., Hjalgrim H., et al.
Medication use and risk of non-Hodgkin's lymphoma.*

Am J Epidemiol 2005; 162(10): 965-74.



Сравнительная характеристика макролидов (безопасность)

Препарат	Побочное действие		
	Кардиотоксичность (Удлинение QT) ¹	Рост летальности у лиц с ИБС	Влияние на функцию печени ⁴
Кларитромицин	ДА ¹	ДА ²	Холестатическая желтуха, повышение активности трансаминаз. Печеночная дисфункция может быть тяжелой. Очень редко случаи смерти от печеночной недостаточности , которые обычно наблюдались при наличии серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременном применении других лекарственных препаратов ⁴
Азитромицин	ДА ¹	ДА ³	Холестатическая желтуха, повышение активности трансаминаз. Очень редко – некроз печени (возможно со смертельным исходом) ⁵
Джозамицин	Не указано ¹	Не указано ^{2,3}	Холестатическая желтуха, повышение активности трансаминаз ^{5,6}

1. Abu-Gharbieh E, et al. *Pharmacological research* 2004; 50 (3): 211–22; 2. Winkel P, *Excess sudden cardiac deaths after short-term clarithromycin administration in the CLARICOR trial: why is this so, and why are statins protective?* *Cardiology* 2011; 118 (1): 63–7; 3. Ray WA, et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–90; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Кларид (П №012722/02 от 22.12.2011); <http://grls.rosmizdrav.ru>; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Сумамед П №011923/04 от 19.08.2011; <http://grls.rosmizdrav.ru>; 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П №012028/01-230112).

Кларитромицин: развитие суицидальных мыслей

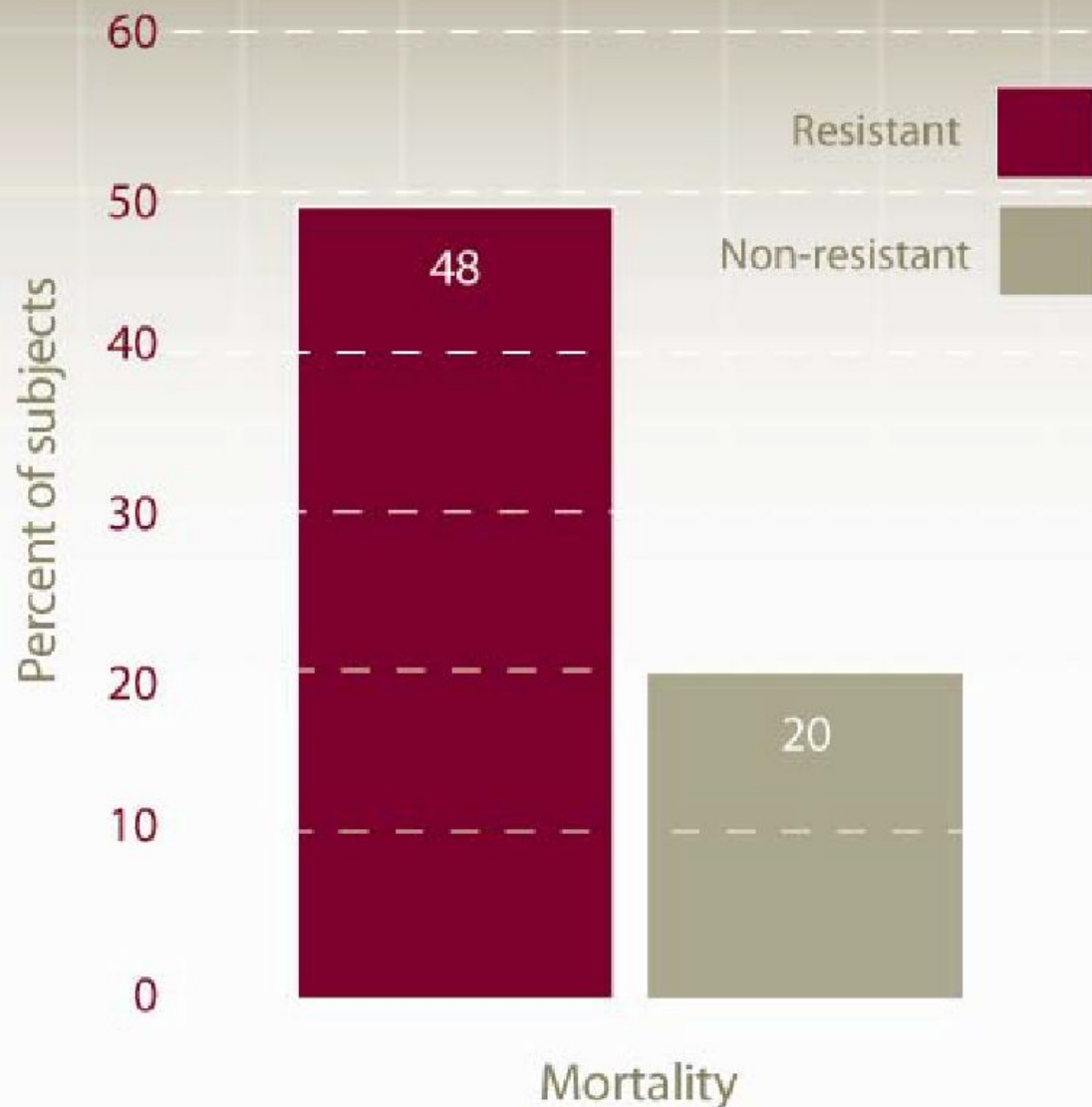
Сообщения из базы ВОЗ свидетельствуют, что психические реакции на фоне применения кларитромицина могут приводить к суициду (29 сообщений из 7 стран; 11 женщин и 18 мужчин от 6 до 84 лет).

У 4 пациентов отмечены *суициды с летальным исходом*, включая 2 пациентов, которые продолжили терапию кларитромицином после появления психических симптомов. Случаи психических неблагоприятных побочных реакций (*психозы и тревога*) известны при использовании препарата. Информация о возможности развития суицидальных мыслей и намерений не отражена в инструкции по применению кларитромицина.

*SIGNAL, Analysis of Adverse Reactions
Reports in the WHO database, December 2008*

RISK OF DYING

Antibiotic-resistant vs. non-resistant *Klebsiella* bacteria



Антибиотико-
резистентность:
клиническая
угроза?

Глобальная антибиотикорезистентность?

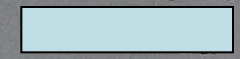
Geographical Distribution of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) Infections



Посев плеврального выпота

Пол	Неизвестно	Дата поступления материала	15.01.13
№ анализа	a7	Тип материала	ВЫПОТ
Изолированный микроорганизм	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Антибиотики		Результат	
Levofloxacin		S	
Amoxicillin / clavulanic acid		S	
Clindamycin		R	
Azithromycin		R	
Penicillin		R	
Oxacilline 5 - SFM		R	

Пациент
Пол
№ анализа
Изолированный
микроорганизм



Женский
р1041
Pseudomonas
aeruginosa

- обильный рост

Отделение
Дата поступления материала
Тип материала

PO-1
22.04.13
мокрота

Антибиотики

Результат

Ceftazidime
Ciprofloxacin
Colistine - SFM
Amikacin
Cefoperazone - SFM / *суббактам*
Meropenem
Imipenem

R
R
S
R
R
R
R

Обсемененность: Массивный рост
Комментарии для клинициста Перекрестная устойчивость к флюорохинолонам, но уровень экспрессии может изменяться: для всех препаратов независимое тестирование.

Резистентность P. aeruginosa может развиваться в ходе длительной терапии всеми антибиотиками. Изначально чувствительные изоляты в течение 3-4 дней могут становиться устойчивыми. Рекомендуется повторное тестирование.

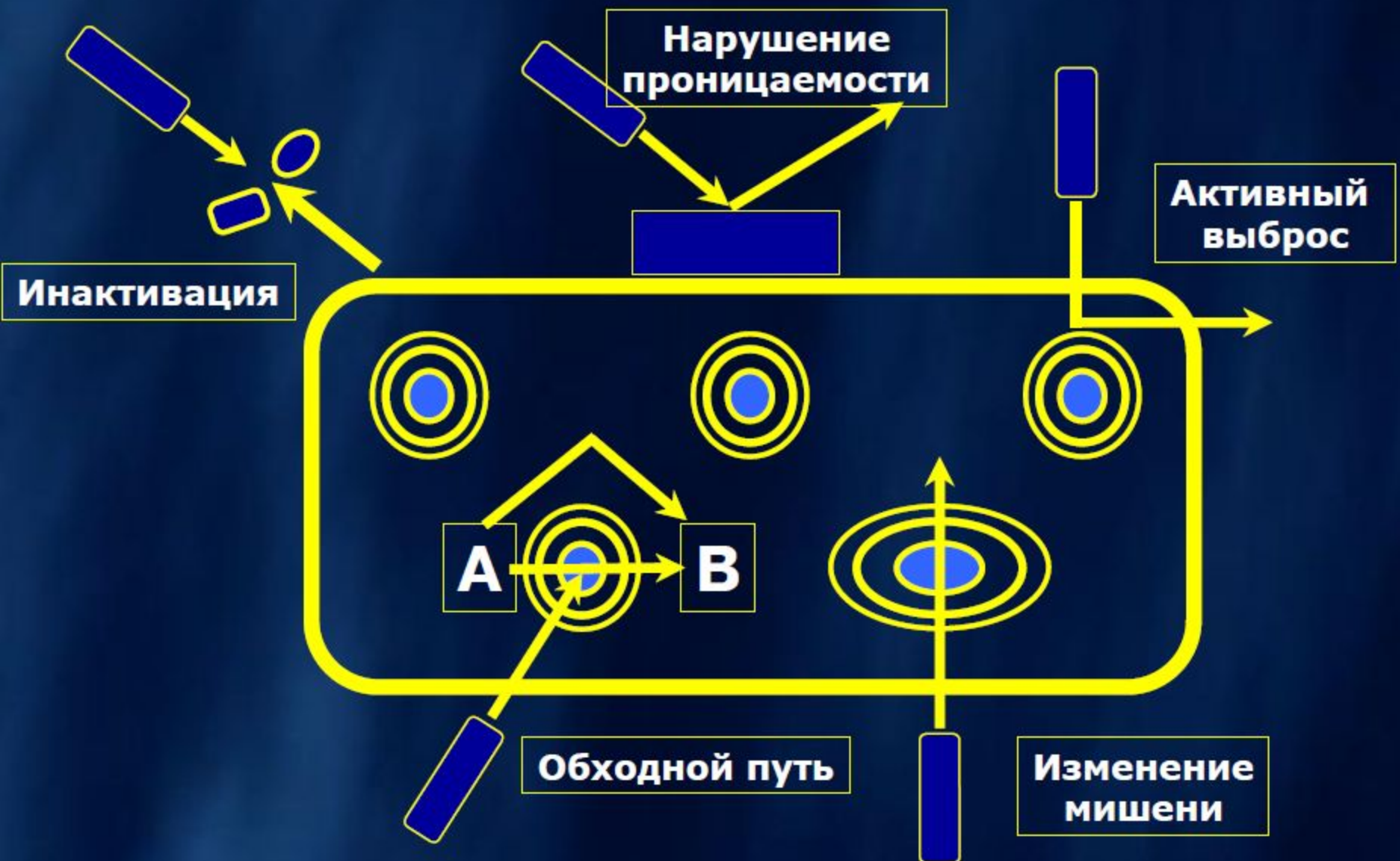
Врач-бактериолог По умолчанию

24.04. DR

Удорожание терапии, экономические издержки



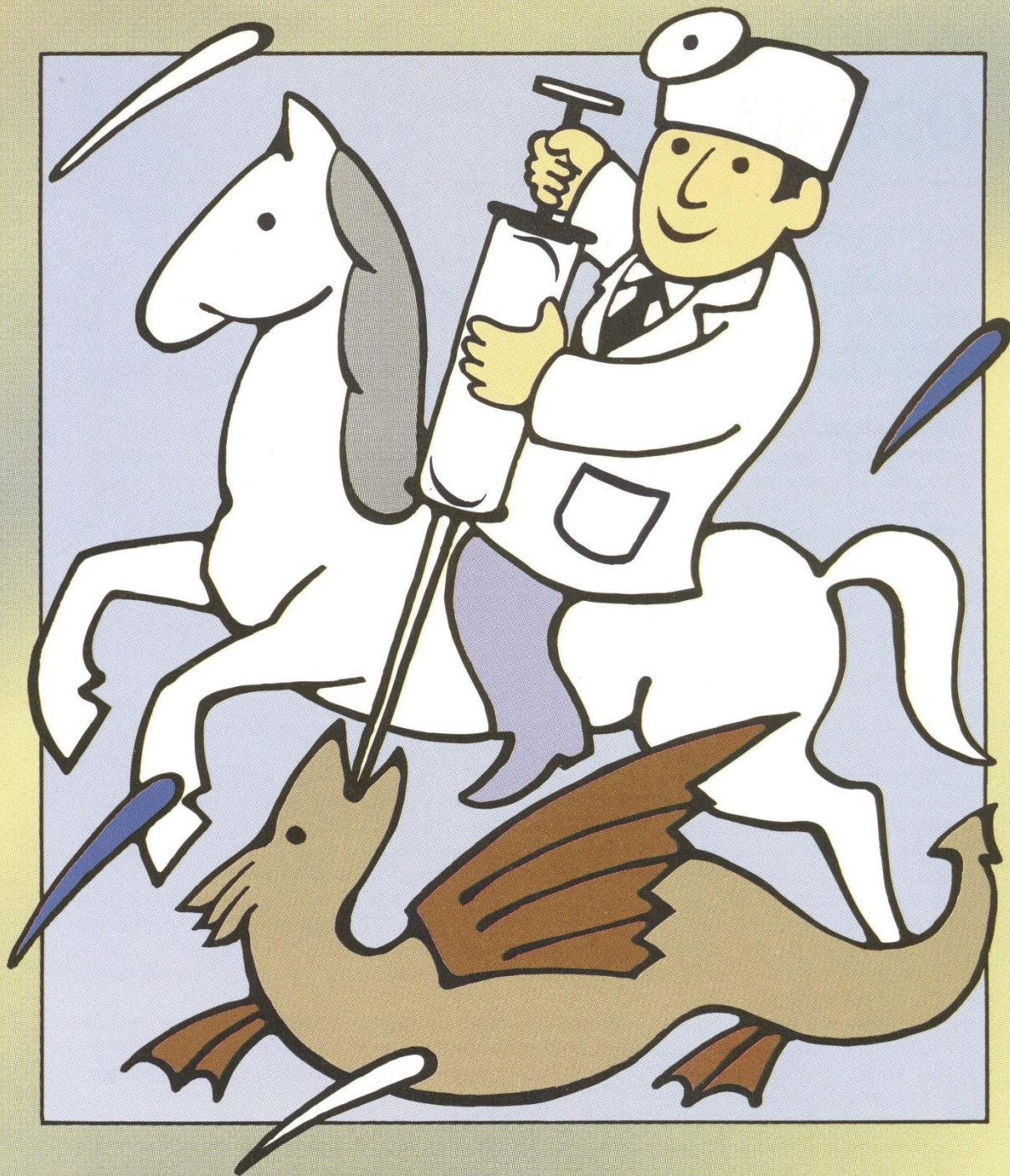
МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП



Не будем, однако, слишком обольщаться нашими победами над природой. За каждую такую победу она нам мстит. Каждая из этих побед, правда, в первую очередь имеет те последствия, на которые мы рассчитывали, но во вторую и третью очереди - совсем другие, **непредвиденные** последствия, которые часто **уничтожают значение первых**.

Ф.Энгельс





*Спасибо
за внимание!
До новых встреч!*