

## TRATAMENTUL INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE LA COPII ÎN CONTEXTUL FENOMENULUI DE REZISTENȚĂ ANTIMICROBIANĂ

Turcu Oxana<sup>1</sup> – dr. șt. med., asist. univ., Holban Ala<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ.,  
Rotari Aliona<sup>2</sup> - medic

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Pediatrie  
(Director Departament Pediatrie – Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ.)  
<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal Copii nr. 1  
(director – Calancea Ștefan)

### Rezumat

Descoperirea remediilor antibacteriene în anii 1940 a dus la o reducere semnificativă a ratei mortalității și morbidității la nivel mondial, dar ulterior consumul acestora a crescut semnificativ, în unele cazuri nejustificat, cum ar fi utilizarea antibioticelor pentru tratarea infecțiilor virale, care prevalează la populația pediatrică. Această utilizare neargumentată și excesivă a antibioticelor a determinat dezvoltarea concomitentă a tulpinilor rezistente de agenți bacterieni. Nivelul mic de cunoștințe ale îngrijitorilor, gradul redus de încredere în medic și auto-medicația necorespunzătoare sunt motivele majore în dezvoltarea efectelor secundare ale preparatelor antibacteriene și dezvoltarea rezistenței față de ele.

**Cuvinte-cheie:** infecții respiratorii acute, copii, rezistență antimicrobiană.

### Summary. Treatment of acute respiratory infections in children and phenomenon of antimicrobial resistance.

The discovery of antibacterial remedies in the 1940s led to a significant reduction in mortality and morbidity worldwide but subsequently their consumption increased significantly, in some cases unjustified, such as the use of antibiotics to treat viral infections prevalent in the pediatric population. This incorrect and excessive use of antibiotics has resulted in the concomitant development of resistant strains of bacterial agents. The low level of caregiver's knowledge, low medical confidence, and inadequate self-medication are major reasons for developing the side effects of antibacterial drugs and developing resistance to them.

**Key words:** acute respiratory infections, children, antimicrobial resistance.

### Резюме. Лечение острых респираторных инфекций у детей в контексте устойчивости к противомикробным препаратам.

Открытие антибактериальных средств в 1940-х годах привело к значительному снижению смертности и заболеваемости во всем мире, но впоследствии их потребление значительно увеличилось, в некоторых случаях неоправданно, например, использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций, распространенных у детей. Это неоправданное и чрезмерное использование антибиотиков привело к сопутствующему развитию резистентных штаммов бактериальных агентов. Низкий уровень знаний родителей, низкий уровень доверия к врачу и неадекватное самолечение являются основными причинами для развития побочных эффектов антибактериальных препаратов и развития резистентности к ним.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, дети, устойчивость к противомикробным препаратам.

Impactul benefic al preparatelor antibacteriene asupra nivelului de trai al societății contemporane este dificil de supraestimat, acestea contribuind semnificativ la reducerea morbidității și mortalității prin maladii infecțioase în ultimul secol. Nici o altă clasă de medicamente nu poate concura cu agenții antimicrobieni la capitolul tratamentului definitiv al bolii. În contextul istoric, nu există nici o îndoială că controlul maladiilor infecțioase prin utilizarea antibioticelor este una dintre cele mai importante realizări în domeniul medicinei. Pentru a menține acest succes remarcabil intact, prescrierea antibioticelor trebuie să fie un domeniu exclusiv al medicilor, fapt care este respectat cu strictețe în multe țări industrializate, dar, cu regret, nu în toate părțile lumii. Astfel, resursele

limitate de control, dar și cele financiare sunt factorii primordiali care determină o utilizare necontrolată și potențial nelimitată a remediilor antimicrobiene, iar utilizarea excesivă a antibioticelor a creat multe amenințări pentru prezentul și viitorul populației umane. Cea mai importantă provocare este creșterea constantă a rezistenței bacteriilor patogene la remediile antibacteriene. Ca rezultat, bolile infecțioase și în prezent constituie o cauză importantă în morbiditatea și mortalitatea populației în țările în curs de dezvoltare și regiunile cu puține resurse economice.

Conceptul de rezistență microbiană definește capacitatea naturală sau dobândită a agenților patogeni de a rezista și de a se multiplica în prezența remediilor antibacteriene, iar microorganismele rezistente devin

„tolerante” la antibiotice, neglijând prin variate modalități efectul antibacterian scontat. Creșterea exponențială a rezistenței la antibiotice este proporțională cu utilizarea pe larg a acestor remedii în ultimele decenii [1, 2, 3]. Dezavantajul medicinei moderne este apariția unui număr tot mai mare de pacienți, inclusiv copii, imunocompromiși cu complicații infecțioase, care necesită o utilizare vastă a antibioticelor de generații avansate [4].

Cel puțin trei elemente-cheie în utilizarea antibioticelor fac dificilă inversarea escaladării globale a rezistenței la antibiotice. În primul rând, există o contradicție între necesitatea de a trata pacienții cu maladii infecțioase în mod eficient și cea de a restricționa utilizarea antibioticelor pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene. Această dilemă este omniprezentă în relația medic-pacient, atât în secția de terapie intensivă a unui spital modern, cât într-un centru de sănătate din o regiune rurală îndepărtată [5]. În al doilea rând, necesitatea elaborării generațiilor noi de antibiotice este emergentă, dar identificarea lor este împiedicată de perspectivele modeste ale veniturilor pentru industria farmaceutică [6, 7, 8]. Dezvoltarea noilor medicamente este limitată parțial și din cauza îngrijorărilor marilor companii precum că rezistența va face un antibiotic nou ineficient după un timp relativ scurt, deși a necesitat investiții financiare importante în procesul de elaborare. Elementul final și cel mai accesibil al problemei de rezistență se referă la contracararea utilizării abuzive a antibioticelor, cauzată de cunoștințele limitate ale utilizatorilor și de ignorarea efectelor secundare ecologice și a influenței factorilor de decizie [9, 10, 11].

Nu există nici un dubiu referitor la corelația directă între utilizarea antibioticelor și dezvoltarea rezistenței față de acestea a microorganismelor, dar cercetările despre posibilitatea apariției rezistenței încrucișate sunt limitate [12]. Astfel, a fost demonstrat că rezistența la penicilină a pneumococilor este mai puțin condiționată de utilizarea antibioticelor beta-lactamaze, ci prin administrarea pe larg a macrolidelor [13], iar promotorii dezvoltării rezistenței față de meticilină a *Staphylococcus aureus* (MRSA) sunt chinolonele, glicopeptidele și cefalosporinele, ci nu penicilinele [14]. Apariția și persistența rezistenței enterococilor la vancomicină în condiții de staționar este determinată de utilizarea îndelungată a cefalosporinelor cu spectru larg, a chinolonelor și a antibioticelor cu acțiune asupra bacteriilor anaerobe, care, probabil, au un impact mult mai important decât consumul pe larg al vancomicinei [15].

Preparatele antibacteriene sunt cel mai frecvent prescrise la copii, în special la cei cu vârsta de până la 5 ani. În țările industrializate, copiilor de vârstă

preșcolară le sunt prescrise în mediu 2,2 cure de antibiotice pe an [16]. Majoritatea antibioticelor administrate copiilor sunt indicate în caz de afecțiuni ușoare auto-limitante precum ar fi infecțiile căilor respiratorii superioare: guturai, faringită, otită medie, rinosinusită și bronșită sau în diaree apoasă, maladii care de obicei au etiologie virală în această grupă de vârstă populațională [17, 18].

Se estimează că 20-50% din toate prescripțiile de remedii antibacteriene copiilor sunt inutile [19]. În rezultat, microorganisme precum *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Shigella* și *Escherichia coli* au dezvoltat rate înalte de rezistență la preparatele antimicrobiene de generații mai vechi și deci mai puțin costisitoare – problemă actuală pentru țările în curs de dezvoltare [20, 21]. În rezultat, pentru rezolvarea cazurilor de infecții necomplicate se necesită agenți antibacterieni de generații noi, mai costisitoare, fapt care duce la un risc mai mare de morbiditate și mortalitate, în special în rândul populației pediatrice. În concluzie aceste studii au emis ipoteza că utilizarea abuzivă a remediilor antibacteriene este condiționată de auto-medicația cu antibiotice disponibile fără prescripție medicală [22, 23], dar și de rata ridicată a prescripțiilor necorespunzătoare de antibiotice de către medici [24, 25]. Deseori îngrijitorii copilului bolnav par să influențeze recomandările medicului, prin solicitarea prescripției neraționale a antibioticelor [3].

Rezistența bacteriană a devenit atât de răspândită și fatală încât în ultimele decenii este percepută ca o problemă globală, ridicând dileme terapeutice în fața medicilor indiferent de țară [26]. Totodată multe țări în curs de dezvoltare au un cadru legislativ slab cu referință la distribuirea preparatelor antibacteriene [27]. Astfel, studiile epidemiologice au relatat o rată ridicată de deces în populația pediatrică din India în anul 2013 ca urmare a infecțiilor cu bacterii rezistente la antibiotice, iar peste 40% din antibioticele din lume sunt produse în India [28].

O meta-analiză recentă a 3 537 articole publicate din Europa, Asia și America de Nord care a inclus 55 225 participanți a evaluat cunoștințele calitative și cantitative privind rezistența la antibiotice a îngrijitorilor și a identificat faptul că aproximativ 70% dintre respondenți au auzit anterior despre acest fenomen, iar 88% dintre ei au perceput antibioticorezistența drept schimbări fizice în organismul uman. Majoritatea îngrijitorilor au relatat că doar utilizarea excesivă a antibioticelor, dar nu întreruperea prematură a curelor de antibiotice, a condus la problema rezistenței. O revelație șocantă a analizei a fost faptul că 84% din respondenți au conștientizat momentul că rezistența la antibiotice ar putea fi redusă prin limitarea utilizării acestora și solicitarea ajutorului medical, dar nu au

to-medicația. Datele calitative ale studiilor incluse în meta-analiză indică faptul că respondenții au considerat dezvoltarea emergentă a crizei de rezistență la antibiotice drept consecință a acțiunilor altor persoane și au sugerat că medicii ar trebui să găsească un remediu pentru această problemă în creștere. Cercetătorii au ajuns la concluzia că populația nu este pe deplin conștientă de ceea ce prezintă exact criza de rezistență față de antibiotice și au cunoștințe incomplete cu privire la utilizarea preparatelor antimicrobiene. Rezultatele acestei meta-analize indică clar că opinia publicului larg necesită a fi actualizată cu referință la fenomenul de rezistență la antibiotice și utilizarea cu siguranță a medicamentelor antibacteriene [29].

Alte studii recente, realizate în țările cu resurse limitate, care au abordat nivelul de cunoștințe și atitudini ale îngrijitorilor copiilor cu referință la utilizarea preparatelor antibacteriene au demonstrat că 70% din publicul larg are lacune importante la capitolul indicațiilor inițierii antibioticoterapiei în pofida campaniilor educaționale naționale [30, 31]. Un studiu comparativ realizat în Marea Britanie, țară cu economie dezvoltată a constatat că această proporție este de doar 38%[31]. În mod similar, aproximativ două treimi dintre respondenții din țările în curs de dezvoltare nu au fost conștienți că întreruperea precoce a curei de antibiotice ar putea conduce la rezistența la antibiotice. Astfel, 77% dintre respondenții din țările cu resurse limitate au raportat că vor înceta să urmeze antibioticul prescris odată cu ameliorarea stării de sănătate a copilului, comparativ cu doar 13% răspunsuri pozitive în studiul din Regatul Unit [31].

O altă problemă importată este nivelul mic de încredere a îngrijitorilor în medicul-pediatru, deși specialiștii din domeniul sănătății pot juca un rol vital în prevenirea antibioticorezistenței prin educarea populației cu privire la riscurile potențiale de utilizare a antibioticelor [32]. Cercetătorii s-au concentrat pe comportamentul medicilor atunci când prescriu antibiotice la copiii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare [33, 34]. Studiile anterioare au sugerat că comportamentul de prescriere este complex [35] și ar putea fi afectat de mai mulți factori, cum ar fi frica de complicații, credințe neîntemeiate în eficacitatea antibioticelor, incertitudinea diagnosticului și a managementului prudent în infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, dar și așteptările sau presiunile părinților [36, 37]. Mulți părinți consideră că antibioticele trebuie prescrise unui copil febril sau cu infecție acută a căilor respiratorii superioare pentru a le vindeca mai rapid, în pofida etiologiei lor virale [38]. Mai mult ca atât, unii părinți au prezentat că antibioticele sunt lipsite de efecte secundare [39]. Totodată există și partea opusă a acestei situații, când părinți au con-

siderat inutil și au refuzat administrarea de antibiotice copiilor lor prescrise de medic. Unii părinți au afirmat că pot stopa de sine stătător tratamentul antibacterian în momentul când copilul lor nu mai prezintă semne de boală, alții au solicitat părerea unui alt pediatru sau a farmacistului când le-a fost prescris un remediu antibacterian. Aceste acțiuni, precum și auto-medicația cu antibiotice, indică lipsa unei comunicări adecvate și eficiente între medici și părinți, care poate crește incidența rezistenței la antibiotice [40, 41].

Pierderea resurselor economice și gravele pericole pentru sănătate, inclusiv evoluția prelungită și reacțiile adverse, sunt câteva dintre numeroasele probleme legate de fenomenul de rezistență antibacteriană. Populația generală trebuie educată cu privire la utilizarea, avantajele și dezavantajele medicamentelor uzuale care sunt utilizate cel mai frecvent.

### Concluzii

1. Utilizarea excesivă și inutilă a antibioticelor la populația pediatrică este un fapt raportat de mai multe cercetări în domeniu, acestea fiind una dintre cauzele majore de apariție a rezistenței antimicrobiene, care este o amenințare pentru sănătatea publică globală.

2. Rezultatele mai multor studii demonstrează că părinții nu posedă cunoștințe adecvate privind administrarea corectă și utilizarea abuzivă a antibioticelor la copii, fiind solicitate campanii de publicitate națională orientate în special părinților copiilor de vârstă mică.

3. Nivelul mic de încredere a îngrijitorilor în medic și auto-medicația necorespunzătoare sunt motive majore în dezvoltarea efectelor secundare ale preparatelor antibacteriene și dezvoltarea rezistenței față de ele.

### Bibliografie

1. Bronzwaer S. L., Cars O., Buchholz U. et al. *A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance*. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8(3), pp. 278–82.
2. Goossens H., Ferech M., Vander S. R. et al. *Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study*. *The Lancet*, 2005, 365(9459), pp. 579–87.
3. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. et al. *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2010, 340:1120.
4. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001.
5. Leibovici L., Paul M., Ezra O. *Ethical dilemmas in antibiotic treatment*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, 67(1), pp. 12-6.
6. Bradley J. S., Guidos R., Baragona S. et al. *Anti-in-*

- fective research and development – problems, challenges, and solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(1), pp. 68-78.
7. Song J. H. *What's new on the antimicrobial horizon?* *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2008, vol. 32, suppl. 4, pp. 207-13.
  8. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. et al. *The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.* *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(2), pp. 155-64.
  9. Kardas P., Devine S., Golembesky A. et al. *A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community.* *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2005, 26(2), pp. 106-13.
  10. Pulcini C., Cua E., Lieutier F. et al. *Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital.* *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2007, 26(4), pp. 277-80.
  11. Greene J. A. *Pharmaceutical marketing research and the prescribing physician.* *Annals of Internal Medicine*, 2007, 146(10), pp. 742-8.
  12. Turnidge J., Christiansen K. *Antibiotic use and resistance – proving the obvious.* *The Lancet*, 2005, 365(9459), pp. 548-9.
  13. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F. et al. *Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin Resistance in Streptococcus pneumoniae.* *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40(1), pp. 159-64.
  14. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M. et al. *Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61(1), pp. 26–38.
  15. Kritsotakis E. I., Christidou A., Roubelaki M. et al. *The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant Enterococcus: time-series modelling of 7-year Surveillance data in a tertiary-care hospital.* *Clinical Microbiology and Infection*, 2008, 14(8), pp. 747-54.
  16. Rossignoli A., Clavenna A., Bonati M. *Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005.* *Eur J Clin Pharmacol.*, 2007, 63(12), pp. 1099-1106.
  17. Belongia E. A., Naimi T. S., Gale C. M., Besser R. E. *Antibiotic use and upper respiratory infections: a survey of knowledge, attitudes, and experience in Wisconsin and Minnesota.* *Prev Med.*, 2002, 34(3), pp. 346-352.
  18. Marra F., Patrick D. M., Chong M., Bowie W. R. *Antibiotic use among children in British Columbia, Canada.* *J Antimicrob Chemother.*, 2006, 58(4), pp. 830-839.
  19. Pichichero ME. *Dynamics of antibiotic prescribing for children.* *JAMA.* 2002;287(23): 3133-3135.
  20. Okeke I. N., Laxminarayan R., Bhutta Z. A. et al. *Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status.* *Lancet Infect Dis.*, 2005, 5(8), pp. 481-493.
  21. Hennessy T. W., Petersen K. M., Bruden D. et al. *Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: A controlled intervention trial in rural Alaska.* *Clin Infect Dis.*, 2002, 34(12), pp. 1543–1550.
  22. Schorling J. B., De Souza M. A., Guerrant R. L. *Patterns of antibiotic use among children in an urban Brazilian slum.* *Int J Epidemiol.*, 1991, 20(1), pp. 293-299.
  23. Parimi N., Pinto Pereira L. M., Prabhakar P. *Caregivers' practices, knowledge and beliefs of antibiotics in paediatric upper respiratory tract infections in Trinidad and Tobago: a cross-sectional study.* *BMC Fam Pract.*, 2004, 5, 28.
  24. Llanos-Zavalaga F., Mayca Pérez J., Contreras Ríos C. *Characteristics of antibiotic prescription during office visits in the Hospital Cayetano Heredia in Lima, Peru [in Spanish].* *Rev Esp Salud Publica*, 2002, 76(3), pp. 207-214.
  25. Zhang L., Mendoza R., Costa M. M. et al. *Antibiotic use in community-based pediatric outpatients in southern region of Brazil.* *J Trop Pediatr.*, 2005, 51(5), pp. 304-309.
  26. Read A. F., Woods R. J. *Antibiotic resistance management.* *Evol Med Public Health*, 2014, 1, 147.
  27. Barker A., Verhoeven K., Ahsan M. et al. *Social determinants of patient antibiotic misuse in Haryana, India.* *J. Invest. Med.*, 2016, 64(4), pp. 935-935.
  28. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. *Antibiotic resistance-the need for global solutions.* *Lancet Infect. Dis.*, 2013, 13, pp. 1057-1098.
  29. McCullough A. R., Parekh S., Rathbone J. et al. *A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance.* *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, 71(1), pp. 27-33.
  30. André M. et al. *A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, vol. 65, Issue 6, pp. 1292-6.
  31. McNulty C. A., Boyle P., Nichols T. et al. *Don't wear me out – the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use.* *J Antimicrob Chemother*, 2007, vol. 59, pp. 727-38.
  32. Thriemer K., Katuala Y., Batoko B. et al. *Antibiotic prescribing in DR Congo: a knowledge, attitude and practice survey among medical doctors and students.* *PLoS One*, 2013, 8, e55495.
  33. Grossman Z., del Torso S., Hadjipanayis A. et al. *Antibiotic prescribing for upper respiratory infections: European primary paediatricians' knowledge, attitudes and practice.* *Acta Paediatr*, 2012, 101, pp. 935–940.
  34. Hoa N. Q., Larson M., Chuc NTK. et al. *Antibiotics and paediatric acute respiratory infections in rural Vietnam: health-care providers' knowledge, practical competence and reported practice.* *Trop Med Int Health*, 2009, 14, pp. 546–555.
  35. Connelly J. *Critical realism and health promotion: effective practice needs an effective theory.* *Health Educ Res*, 2001, 16, pp. 115–119.
  36. Vazquez-Lago J. M., Lopez-Vazquez P., Lopez-Duran A. et al. *Attitudes of primary care physicians to*

*the prescribing of antibiotics and antimicrobial resistance: a qualitative study from Spain.* Fam Pract, 2012, 29, pp. 352–360.

37. Chan G. C., Tang S. F. *Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infection in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia.* Singapore Med J., 2006, 47(4), pp. 266-270.

38. Earnshaw S., Monnet D. L., Duncan B., O'Toole J., Ekdahl K., Goossens H. *European Antibiotic Awareness Day, 2008 - the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries.* Euro Surveill., 2009, 14(30), pp. 19280.

39. Parimi N., Pinto Pereira L. M., Prabhakar P. *Care-*

*givers' practices, knowledge and beliefs of antibiotics in paediatric upper respiratory tract infections in Trinidad and Tobago: a cross-sectional study.* BMC Fam Pract., 2004, 5, 28.

40. Rousounidis A., Papaevangelou V., Hadjipanayis A., Panagakou S., Theodoridou M., Syrogiannopoulos G., Hadjichristodoulou C. *Descriptive study on parents' knowledge, attitudes and practices on antibiotic use and misuse in children with upper respiratory tract infections in Cyprus.* Int J Environ Res Public Health., 2011, 8(8), pp. 3246-3262.

41. Chen C. et al. *Behaviour, attitudes and knowledge about antibiotic usage among residents of Changhua, Taiwan.* J Microbiol Immunol Infect., 2005, 38, pp. 53-59.