

РАЦИОНАЛЬНА АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ В ЛЕЧЕННІ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДІАТРА

19–21 сентября 2013 г. в Харькове состоялась XV Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии». Среди обсуждаемых вопросов большое внимание уделялось рациональной антимикробной терапии у детей с заболеваниями дыхательной системы.

Адекватность использования антибиотиков цефалоспоринового ряда в терапии внебольничных бактериальных инфекций органов дыхания у детей обсуждалась в докладе заведующего кафедрой педиатрии внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктора медицинских наук, профессора Е.И. Юлиша.

В настоящее время известно более 6000 антибиотиков, из них в медицине применяются около 50. Однако их нерациональное использование привело к формированию и широкому распространению полиантибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Установлена прямая зависимость между потреблением антибиотика и появлением и распространением резистентных к нему микроорганизмов (Mandell L.A., Peterson L.R., Wise R., Hooper D., Low D.E., Schaad U.B., Klugman K.P., Courvalin P. *Clin Infect Dis* 2010; 35 (15): 721–727). В сентябре 2010 г. в докладе ВОЗ резистентность к противомикробным препаратам была охарактеризована как «глобальная катастрофа одновременно в области общественного здравоохранения и экологии». Особое беспокойство вызывает страны, где назначение противомикробных препаратов не регулируется и антибиотики находятся в свободной продаже.

Не меньшую обеспокоенность вызывает тот факт, что с 1983 по 2007 год количество создаваемых антибактериальных препаратов для системного применения, получивших одобрение FDA, уменьшилось на 75 %. Поэтому единственным выходом на сегодняшний день является рациональное использование, с учетом национальных протоколов и рекомендаций, уже имеющихся в арсенале антибиотиков, что позволит не только сдерживать рост резистентности к ним микроорганизмов, но и повышать эффективность лечения инфекционных заболеваний.

Согласно Рекомендациям Американской академии педиатрии (2004 г.) эмпирическая антибактериальная терапия острого среднего отита включает назначение амоксициллина в дозе 80–90 мг/кг/сут. При аллергии к пенициллину назначают цефалоспориновые антибиотики (цефуросима аксетил в дозе 30 мг/кг/сут, цефдинир). Для детей из групп риска наличия резистентного пневмококка пред-

почтительно назначение амоксициллина/клавуланата 90/6,4 мг/кг/сут.

Выбор антибактериального препарата при синусите согласно международным рекомендациям (AFSSAPS) должен проводиться с учетом эпидемиологической ситуации. Препарат должен быть активен в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Препаратами первого ряда при синусите являются амоксициллин/клавуланат, цефуросима аксетил (Цефутил), цефтиам, цефподоксим, пристинамицин, телитромицин. Амоксициллин, макролиды и цефалоспорины I поколения, антипневмококковые фторхинолоны не рассматриваются как препараты первого ряда для эмпирической терапии в связи с выраженной резистентностью возбудителей. Антипневмококковые фторхинолоны не являются препаратами выбора, их относят к препаратам резерва на случай неудач эмпирической терапии препаратами первой линии.

Основными группами антибиотиков, которые могут быть применены для лечения внегоспитальной пневмонии у детей, в ранжированной последовательности являются: полусинтетические пенициллины → полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой → цефалоспорины → макролиды → аминогликозиды I–III поколений (применение нежелательно в связи с отсутствием чувствительности пневмококка к антибиотикам) → фторхинолоны в отдельных случаях тяжелого течения с угрозой для жизни (детям после 12 лет).

Полученные данные относительно чувствительности выделенных стрептококков к антибактериальным препаратам за период 2011–2012 гг., как и в 2006–2008 гг., свидетельствуют о сохранении высокой чувствительности к некоторым макролидам (азитромицину и кларитромицину), цефалоспорином II и III поколений (Цефутил, Цефодокс, цефтриаксон), снижении чувствительности к амоксициллину/клавуланату, незащищенным пенициллинам. *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* малочувствительны к цефалоспорином I и II поколений и высокочувствительны, как пневмококк, к цефалоспорином III поколения — Цефодоксу. У детей первых лет жизни наблюдается наиболее высокая чувствительность пневмококка к макролидам, цефалоспорином II–III поколений, умеренная — к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату.

В 2009 г. ВОЗ выделила 3 группы критически важных антимикробных препаратов: цефалоспорины II, III и IV поколений, фторхинолоны и макро-

лиды. Именно эти группы препаратов составляют основу лечения многих инфекционных заболеваний человека (Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. WHO. 2nd Revision, 2009).

Результаты микробиологического исследования биоценоза зева и носа у детей с осложненными формами ОРВИ (острый средний отит, синуситы) убедительно свидетельствуют о том, что наибольший удельный вес среди выделяемых штаммов микроорганизмов при заболеваниях верхних и средних дыхательных путей занимают *Str.pneumoniae* (80 % из зева и 40 % из полости носа), *Staphylococcus aureus* (20 % из зева и 40 % из полости носа), *Haemophilus influenzae* (26,7 % из зева и 28 % из полости носа), *Pseudomonas aeruginosa* (10,6 % из зева), *Escherichia coli* (12,7 % из зева), грибы рода *Candida* (36,8 % из зева). Меньший удельный вес имеют *Klebsiella pneumoniae* (6,7 % из зева и 10,6 % из полости носа) и *Streptococcus viridans* (10,6 % из зева).

В спектре микрофлоры мокроты у детей, больных внебольничной пневмонией (2008), лидирующие позиции принадлежат *Streptococcus pneumoniae* (80,8 %). Только в США *Streptococcus pneumoniae* вызывает более 6 млн случаев среднего отита, 0,5 млн случаев пневмонии и 6000 случаев менингита ежегодно. Меньшую этиологическую значимость имеют *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida*.

Определение чувствительности этиотропной микрофлоры мокроты к цефалоспорином II поколения показало высокую чувствительность *Streptococcus pneumoniae* (85,7 %), *Staphylococcus aureus* (87,5 %), *Staphylococcus epidermidis* (100 %), *Haemophilus influenzae* (89 %), *Staphylococcus haemolyticus* (100 %). Низкая чувствительность определена для *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Анализ частоты возникновения нежелательных побочных реакций антибактериальной терапии в амбулаторной практике (США, 2004–2006 гг.) показал, что одними из наиболее безопасных антибиотиков в настоящее время являются цефалоспорины. Как известно, цефалоспорины I поколения обладают высокой активностью к грамположительным коккам (стафило- и стрептококки) и умеренной — к грамотрицательным аэробным патогенам (*Haemophilus influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*). К ним устойчивы энтерококки. Цефалоспорины II поколения по действию на грамположительную флору равноценны препаратам I поколения, но более активны в отношении грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae*) и некоторых штаммов энтеробактерий. Цефалоспорины III поколения характеризуется более широким спектром действия, чем I и II поколений. Препараты особенно активны в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, но по действию на стрептококки и стафилококки уступают цефалоспорином I–II поколений. Цефалоспорины IV поколения

обладают активностью в отношении бактероидов и других анаэробов.

Цефугил (цефуроксима аксетил) — цефалоспорин II поколения — обладает высокой активностью к грамположительным возбудителям (стрептококки, стафилококки, включая PRSA), эффективен в отношении и грамотрицательных микроорганизмов — *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *P.mirabilis*, включая β-лактамазопродуцирующие штаммы, то есть в отношении флоры, преимущественно вызывающей внебольничные поражения органов дыхания. Препарат высокоустойчив к действию бактериальных β-лактамаз.

В случаях, когда энтеральный прием Цефугила (цефуроксима) невозможен или затруднен (рвота, ранний возраст), возможно проведение ступенчатой терапии: 1–2 суток терапии цефалоспорином II поколения для парентерального введения — Цефумакс® (цефуроксим) с последующим переходом на парентеральное введение Цефугила.

Как известно, Цефумакс® устойчив к действию большинства β-лактамаз и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого круга возбудителей: грамотрицательных аэробов — *Haemophilus influenzae* (в том числе ампициллинрезистентных штаммов), *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae* (как продуцирующих, так и не продуцирующих β-лактамазы штаммов), *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Shigella* spp. Цефумакс® вводят внутримышечно или внутривенно. Детям в возрасте до 3 мес. суточная доза препарата Цефумакс® вводится в 2–3 приема из расчета 30–60 мг/кг/сут, при необходимости доза может быть повышена до 100 мг/кг/сут. Детям старше 3 мес. Цефумакс® назначают из расчета 30–60 мг/кг/сут, при необходимости доза может быть повышена до 100 мг/кг/сут. Суточная доза распределяется на 3–4 введения. Детям в возрасте до 2 мес. цефуроксим необходимо вводить только внутривенно.

Более 95 % Цефумакса выводится почками, не метаболизируясь. Цефумакс® проникает через гематоэнцефалический, гематоплацентарный барьер, экскретируется в грудное молоко. Терапевтические концентрации достигаются в плевральной, синовиальной, внутриглазной и спинномозговой (при менингите) жидкости, а также в мокроте, костной ткани, желчи, миокарде, коже и мягких тканях.

Известно, что наиболее частым побочным эффектом антибиотикотерапии является развитие антибиотикассоциированной диареи (ААД). О развитии ААД говорят при возникновении 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более дней на фоне применения антибиотиков либо в течение 8 недель после их отмены. Наиболее часто ААД возникает на фоне терапии аминопенициллинами (в 20–30 %), амоксициллином/клавуланатом (в 10–25 %), цефалоспорином, преимущественно III поколения (в 15–20 %) и макролидами (в 2–5 %)

случаев). Антибиотики являются кофактором развития псевдомембранозного колита в 60–85 % случаев. В 1 % случаев ААД осложняется развитием псевдомембранозного колита с язвенно-некротическим поражением. Наиболее уязвимой возрастной категорией являются новорожденные и дети до 5 лет — 24 % наблюдений (Biocodex Laboratories, 2011). Самым важным этиологическим фактором развития ААД считают *Clostridium difficile*, ответственную за развитие 10–30 % случаев заболевания. При этом частота носительства *Clostridium difficile* возрастает при применении антибиотиков до 20 %. При госпитализации инфицированность ими пропорциональна длительности пребывания в стационаре: в среднем 20–30 % пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, а у 1/3 (10 %) из них развивается ААД.

Доклад группы авторов под руководством заведующей кафедрой педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора А.С. Сенаторовой об антибиотикотерапии хронических заболеваний органов дыхания у детей и применении пероральных цефалоспоринов на амбулаторном этапе озвучила директор Харьковского областного центра диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей, к.м.н. О.Л. Логвинова.

В повседневной практике перед педиатром постоянно встают вопросы диагностики и лечения хронических заболеваний органов дыхания, распознавания редко встречающейся патологии.

Лечение обострения хронических заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе согласно Приказу МЗ Украины № 18 от 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» закладається в наступному:

1. Применение дренажных положений.
2. Проведение дыхательной гимнастики.
3. Назначение антибактериальной терапии при наличии клинико-лабораторных признаков бактериального процесса.

4. Проведение симптоматической терапии.

С 2009 года на кафедре педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета проводится исследование безопасности и эффективности полусинтетического цефалоспоринового антибиотика III поколения для перорального применения Цефодокс (цефподоксима проксетил) у детей с хронической бронхолегочной патологией. Известно, что спектр антимикробного действия препарата охватывает такие патогены, как *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp. (группы С, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включая β-лактамазопродуцирующие штаммы), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (в том числе пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, а также анаэробы (*Peptostreptococcus magnus*) и др.

Цефодокс применяют перорально. Для детей в возрасте от 5 до 12 лет доза составляет 10 мг/кг массы тела в сутки (максимальная суточная доза 400 мг), принимается 2 раза в сутки через каждые 12 ч (максимальная разовая доза составляет 200 мг). У детей старше 12 лет доза препарата не отличается от рекомендованной для взрослых и составляет 200 мг 2 раза в день.

В целом Цефодокс отличается удобством применения, хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно для детей. Препарат эффективен в лечении обострений хронических заболеваний органов дыхания. Применение Цефодокса может быть рекомендовано в комплексной терапии пациентов с обострением хронических заболеваний органов дыхания.

Подготовила Галина БУТ

Получено 25.09.13 □