Тактика эмпирического назначения антибиотиков при бактериальных инфекциях у детей: как не ошибиться?

Антибиотикотерапия — это мощный инструмент в борьбе с бактериальной инфекцией. Но эволюционно сложилось так, что микроорганизмы научились защищать свой генетический материал и создавать механизмы, которые делают их устойчивыми к разным факторам окружающей среды. Неправильное и нерациональное применение антибиотиков на протяжении нескольких десятилетий привело к распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, которые стали нечувствительными к основным группам противомикробных средств. Согласно прогнозам экспертов, при сохранении существующей тенденции в 2050 году антибиотикорезистентность станет причиной смерти около 10 млн человек (J. O'Neill, 2014).

С каждым годом новые молекулы противомикробных препаратов на фармацевтическом рынке появляются все реже. Поэтому для практикующих врачей крайне важно рационально использовать существующие препараты, чтобы не допустить дальнейшего усугубления проблемы антибиотикорезистентности. Рациональная антибиотикотерапия – это не просто новый термин в медицине, а задание для каждого врача, который берет на себя ответственность и назначает антибиотик конкретному пациенту. Особенно важно применение концепции рациональной, обоснованной антибиотикотерапии в педиатрической практике.



В рамках XX Всеукраинской научнопрактической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрии» (Сидельниковских чтений), посвященной 90-летию со дня рождения члена-корреспондента Национальной академии наук, Академии медицинских наук Украины, профессора В.М. Сидельникова, доклад на тему «Результаты микробиологического

мониторинга бактериальных возбудителей у детей за 2017 год» представил заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко.

— Глобализацию проблемы антибиотикорезистентности микробов еще в 1945 г. спрогнозировал создатель первого в мире антибиотика — пенициллина — Александр Флеминг: «...есть опасность, что невежественный человек может легко подобрать себе дозы и, подвергая свои микробы воздействию нелетального количества препарата, формировать устойчивость к пенициллину». Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, распространенность резистентности к антибиотикам представляет собой одну из трех угроз для здоровья человечества.

Сохраняющаяся тенденция роста антибиотикорезистентности в мире обусловлена частым назначением противомикробных препаратов без наличия конкретных показаний, а также доступность лекарственных средств. Внебольничное использование антибиотиков составляет 2/3 мирового рынка. Наиболее часто нерациональное применение антибактериальных средств наблюдается при острых респираторных инфекциях (50-70% потребления антибиотиков), инфекциях мочевой системы, кишечных инфекционных болезнях.

Следует отметить, что вместе с повышением распространенности резистентности штаммов микроорганизмов на фармацевтический рынок поступает меньше новых молекул антимикробных средств (за период 2003-2007 гг. появилось только 4 новых антибиотика). Кроме того, свою практическую значимость почти утратили стратегически важные группы препаратов: тетрациклины, ранние цефалоспорины, ко-тримоксазол.

Способность бактерий развивать устойчивость к факторам окружающей среды, в том числе к антибактериальным средствам, имеет историческое основание. Чтобы выжить, микроорганизмы научились обмениваться генами устойчивости к разным неблагоприятным факторам. Разрушающее действие антибиотиков реализуется за счет их связывания с целевыми белками бактериальной клетки. Противомикробное средство подходит к конкретному белку, как ключ к замку. В случае модификации конкретного белка основной эффект антибиотика теряется, т.е. бактерия приобретает резистентность.

Существует два механизма антибиотикорезистентности: природный и приобретенный. Природная устойчивость микроорганизмов существовала еще до появления антибиотиков и проявлялась у большинства штаммов. Приобретенная резистентность (мутация) проявляется у части штаммов и усиливается при использовании антибиотиков.

Важно отметить, что избыточное и бесконтрольное использование антибиотиков наблюдается не только в медицине. Сегодня противомикробные средства активно

используются в ветеринарии, агроиндустрии, что также способствует росту антибиотикорезистентности.

Системой надзора и контроля за антимикробной резистентностью в Европе определено 7 видов клинически значимых бактерий в качестве индикаторов развития антимикробной резистентности: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosae.

По нашим данным за 2017 г., в структуре бактериальных возбудителей респираторной инфекции у детей доминирует Streptococcus pneumoniae (в сравнении с 2014 г., когда на первом месте была Haemophilus influenzae). Но эта ситуация имеет некоторые отличия, что связано с уровнем поражения дыхательных путей. Haemophilus influenzae чаще выделяют при бактериальном тонзиллофарингите, риносинусите, а Streptococcus pneumoniae—при остром бактериальном бронхите и пневмонии.

Согласно данным Европейской ассоциации урологов за 2013 г., основным бактериальным возбудителем инфекции мочевыделительной системы у детей является *Escherichia coli*. По нашим данным, в этиологической структуре инфекции мочевыводящих путей также доминирует *Escherichia coli*.



Перед назначением антибиотика необходимо выполнить несколько условий: верифицировать диагноз и определить возможный этиологический фактор болезни, иметь достоверную информацию касательно чувствительности возбудителей (желательно локальную) и основных свойств назначаемого препарата (эффективность, безопасность, фармакокинетика, фармакодинамика, наличие разных форм выпуска), оценить тяжесть патологии и необходимость эрадикации возбудителя.

Что касается бактериальной респираторной инфекции у детей, особый интерес вызывают цефалоспорины. Первое поколение цефалоспоринов по уровню активности в отношении Streptococcus pneumoniae уступают аминопенициллинам, Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis устойчивы к представителям этой фармакологической подгруппы. К ним также проявляют резистентность энтерококки, листерии, шигеллы, сальмонеллы. Следовательно, цефалоспорины 1-го поколения не следует рассматривать как препараты выбора при бактериальной респираторной инфекции, кишечной инфекции. Основным отличием цефалоспоринов 2-го поколения является более высокая активность в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Когда речь идет об эмпирическом выборе эффективного антибиотика для терапии бактериальной респираторной инфекции у детей, необходимо, чтобы препарат одинаково воздействовал на грамположительную

и грамотрицательную флору. Из группы цефалоспоринов наивысшей активностью в отношении основных бактериальных возбудителей острой респираторной инфекции обладают препараты 3-го поколения. Но даже между представителями одного поколения существуют отличия. Так, цефподоксим в 2 раза эффективнее в отношении Moraxella catarrhalis, в 2,5 раза — в отношении Haemophilus influenzae и в несколько сот раз — против Streptococcus pneumoniae в сравнении с цефиксимом.

Учитывая спектр бактерий, которые наиболее часто вызывают поражение респираторного тракта у детей, препаратом выбора для эмпирического лечения острой респираторной инфекции бактериального генеза является цефподоксим (Цефодокс). Концентрация антибиотика в патологическом очаге в 10-50 раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства патогенов. Препарат Цефодокс воздействует на всю патогенную микрофлору, способствует полной эрадикации возбудителя. Антибиотик обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами. Действующее вещество препарата представлено цефподоксима проксетилом, который является пролекарством. После абсорбции препарата в тонкой кишке молекула подвергается гидролизашии и превращается в активный метаболит – цефполоксим. Наличие неактивной формы антибиотика в просвете кишечника позволяет исключить его негативное воздействие на кишечную микрофлору.

В экспериментальных условиях установлено, что свободная концентрация цефподоксима в мышечной ткани соответствует свободной концентрации антибиотика в легочной паренхиме. Несмотря на то что плазменная концентрация цефподоксима и цефиксима одинакова, концентрация цефподоксима в мышечной ткани была в 2 раза выше по сравнению с цефиксимом. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапевтическая эффективность цефподоксима при респираторной патологии будет выше, чем у цефиксима (Liu et al., 2002).

В открытом многоцентровом проспективном сравнительном исследовании проведена оценка клинической эффективности, бактериологических показателей эрадикации и общей переносимости цефиксима и цефподоксима. В течение 10-14 дней 396 детей с респираторной бактериальной инфекцией получали суспензию цефподоксима (5 мг/кг/сут 2 раза в день), 380 пациентов — суспензию цефиксима (4 мг/кг/сут 2 раза в день). Клиническая эффективность при использовании цефподоксима составила 97% против 86,8% при лечении цефиксимом. Бактериальная эрадикация составила 93,4% и 82,9% соответственно (J. Sengupta et al., 2004).

Следовательно, цефподоксим (Цефодокс) проявляет высокую эффективность при лечении детей с инфекцией дыхательных путей. Удобная форма выпуска препарата в виде порошка для приготовления оральной суспензии расширяет сферы его применения: антибиотик подходит для амбулаторного лечения пациентов с инфекционными заболеваниями ЛОР-органов, дыхательных путей, неосложненными формами инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, вызванными чувствительными к цефподоксиму микроорганизмами.

Детям в возрасте от 5 мес до 12 лет препарат назначается в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (максимальная суточная доза — 400 мг), которую следует применять в 2 приема с интервалом 12 ч (максимальная разовая доза — 200 мг). Срок лечения зависит от тяжести заболевания и определяется индивидуально.

Цефиксим (Цефикс) также занимает свою нишу в лечении инфекционных заболеваний. В частности, этот антибиотик действует на главного возбудителя инфекции мочевыводящих путей у детей — Escherichia coli. Препарат Цефикс создает в моче концентрацию антибиотика в 650 раз больше необходимой для эрадикации возбудителя. В педиатрии антибиотик применяется в форме порошка для приготовления оральной суспензии. Препарат назначается детям с 6 мес.

Таким образом, эмпирическое назначение антибиотиков при инфекционных заболеваниях у детей должно проводиться на основании опыта, с учетом этиологического спектра патологии, чувствительности возбудителей к противомикробным препаратам, особенностей течения болезни у конкретного пациента.

Подготовила **Илона Цюпа**



Здоров'я України

Оптимальний

При інфекціях ЛОР-органів та дихальних шляхів

Безпечний ²

Зручний 3

Вибір більшості лікарів України ⁴





- . С.П. Кривопустов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р. Воярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72—75 Негтрукція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс Серед пероральних цефалоспоринів 3 генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: сеfроdoxime; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показа нфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (вклю широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий післонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарази-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармако дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована, хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза — 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза — 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок высом від отмільня призначати рудоз і пінті маси пінти маси пінти маси пінти маси призначать на добу (мінти маси пінти пінти маси пінти системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, нервозність, нервозність, незвичні сновидіння, погіршання зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко — холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко — висипання, срербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко — гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. 3 боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. 3 боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у поперек), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у

