

В рамках міжрегіональної науко-практичної конференції з міжнародним участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резніка (18-20 квітня, м. Одеса), авторитетні учені з України, країн ближнього та дальнього зарубіжжя обговорили актуальні теоретичні та практичні питання різних галузей медицини.

Традиційно велику увагу було приділено антимікробній терапії – краєугольному камню лікування багатьох інфекцій, включаючи ЛОР-патологію, оскільки від своєчасного, обґрунтованого призначення та правильного вибору антибактеріального препарату (АБП) залежить исход захворювання.

Перший АБП цефалоспоринового ряду був відкрит більш ніж пів століття тому італійським мікробіологом Д. Бротцц, з тих пор ця група лікарських засобів впевнено зайняла свою нішу в арсеналі лікарів різних спеціальностей і по сьогодні широко застосовується для лікування інфекційних захворювань бактеріальної етіології.



В рамках І-ї секції медичного форуму, присвяченої раціональній антимікробній терапії, основаній на даних доказової медицини, представителі оториноларингологів, завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлик представив інтересний доповідь, присвячений основним аспектам раціональної антимікробної терапії лікування ЛОР-інфекцій з використанням сучасних пероральних цефалоспоринов.

Антибіотикотерапія в клінічній практиці: основні проблеми та тенденції

Розробка АБП є одним з революційних відкриттів ХХ століття. Так, в 1928 р. наш земляк Зельман Ваксман отримав Нобелівську премію за відкриття першого АБП для лікування туберкульозу – стрептоміцину. Використання АБП дозволило врятувати мільйони життів і підтвердило неоспоримість цінності проведення наукових досліджень в цій області для благополучного існування суспільства.

Однак еuforia від чудесного цілющого ефекту АБП швидко була омрачена появою перших резистентних штамів мікроорганізмів. Якщо в 60-і роки минулого століття були зафіксовані одиничні повідомлення, що стосуються лікарської стійкості бактерій до АБП, то на рубежі століть ця проблема набула глобальних розмірів і стала предметом дослідження ряду масштабних досліджень – Alexander Project, PROTECT, SOAR. Сопоставлення даних рівнів антибіотикорезистентності мікроорганізмів та споживання АБП дозволило виявити пряму залежність: з підвищенням рівня використання антимікробних препаратів в тому чи іншому регіоні зростає стійкість до них возбудителів інфекційних захворювань, тому моніторинг споживання АБП є джерелом цінної інформації для прогнозування рівня резистентності мікроорганізмів.

За даними авторитетних зарубіжних досліджень, в наше час спостерігається зростання стійкості пневмококка до пеніциліну та макролідів, гемофільної палички – до ампіциліну (на фоні її низької природної чутливості до макролідів), а більшість штамів моракселл продукує β-лактамази, що слід врахувати при виборі стартової емпіричної антибіотикотерапії.

Слід зазначити, що в Європі з 1997 р. здійснюється міжнародний моніторинг споживання АБП в рамках проекту European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). Для отримання порівняльних даних учені використовували рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я показник DDD/1000/день (Defined Daily Dose – визначена добова доза на 1000 осіб на день). Найвищий рівень споживання антибіотиків виявлено в південних країнах Європи – Франції, Греції, Люксембурзі, Італії (25,48-34,33 DDD/1000/день), найнижчий – в Німеччині, Австрії, Нідерландах, Данії (9,78-14,97 DDD/1000/день).

К сожалению, в Україні достовірних епідеміологічних даних про стійкість основних возбудителів респіраторних інфекцій немає, кількість досліджень, присвячених споживанню АБП, обмежена. Наприклад, за результатами національних досліджень (Е.Е. Кармалит, 2008), в 2006 р. рівень продаж АБП відповідав 11 DDD/1000/день, що дозволяє передбачити низький рівень мікробної резистентності. Аналіз використання АБП за останні роки показав, що частота їх застосування в нашій країні має тенденцію до зменшення

(А.В. Демчук, 2012), а найбільш часто призначаються являються пеніциліни: рівень їх застосування майже в 2 рази вище (2,82-2,95 DDD/1000/день), ніж препаратів інших груп. Ці дані порівнянні з даними інших країн, де пеніциліни займають лідерське положення.

На другому місці по використанню АБП знаходяться фторхінолони, однак відзначається тенденція до зниження частоти їх призначення. В інших країнах Європи вони менш популярні та знаходяться на 4-му місці серед інших АБП. За останні роки динаміка використання фторхінолонів декілька разів знизилася, що є позитивною тенденцією, так як ці препарати мають широкий спектр дії та повинні використовуватися як антибіотики резерву.

Говорячи про макроліди, слід відзначити, що рівень їх застосування становить 1,30-1,65 DDD/1000/день. За період з 2007 по 2010 рік частота використання цих препаратів знизилася більш ніж на 10%, що може перешкодити розвитку резистентності до макролідів, яка в останнє десятиліття досягла великих масштабів.

На четвертому місці в Україні за рівнем споживання знаходяться цефалоспоринові, що відповідає ситуації в інших країнах Європи. В останні 4 роки в нашій країні спостерігається поступове збільшення частоти застосування цих АБП, що обумовлено широким асортиментом представителів даного класу (в наше час в Україні зареєстровано більш 80 оригінальних цефалоспоринових і їх генериків) та зростаючою популярністю цих антибіотиків серед лікарів.

Основні стратегії раціональної антимікробної терапії

Своєчасне та раціональне призначення антибіотикотерапії на догоспітальному етапі є надзвичайно важливим фактором, що запобігає виникненню ускладнень та хронізацію процесу і дозволяючи досягти лікування пацієнта в амбулаторних умовах. Незважаючи на велику кількість ефективних таблетованих форм сучасних АБП, нерідко лікарі незалежно від ступеня тяжкості захворювання пацієнта призначають лікарські засоби, що мають парентеральний шлях введення, що не завжди є обґрунтованим. Необхідно пам'ятати, що основні правила розумного застосування АБП передбачають пероральний шлях їх введення в разі амбулаторного лікування, застосування ступінчастої терапії при важкому перебігу хвороби.

К перевагам пероральної антимікробної терапії належить відсутність додаткових витрат на парентеральне введення, оплату праці середнього медперсоналу; відсутність психологічної травми від проведення ін'єкцій; зменшення ризику постін'єкційних ускладнень.

Сучасний пероральний АБП повинен мати широкий спектр дії, охоплюючи найбільш часті возбудителі інфекцій, по ньому повинно бути накоплено достатньо достовірних даних щодо його клінічної ефективності та безпеки.

Значення пероральних цефалоспоринов у лікуванні ЛОР-патологій

Серед АБП різних груп, що застосовуються для лікування інфекцій ЛОР-органів, популярні цефалоспоринові. Це обумовлено широким спектром їх протимікробної активності, бактерицидним механізмом дії, стійкістю до впливу багатьох β-лактамаз, низькою частотою резистентності мікроорганізмів, хорошою переносимістю, мінімальним ризиком виникнення небажаних побічних ефектів, простотою та зручністю дозування.

Цефалоспоринові проксетил – цефалоспорин III покоління для прийому всередину, широко відомий в Україні під торговельною назвою Цефодокс («Мегаком»). Цефодокс швидко проникає в тканини, накопичується в концентраціях, перевищують мінімальні подавляючі концентрації (МПК) для возбудителів інфекцій ЛОР-органів та дихальних шляхів. Це забезпечує виражений бактерицидний ефект в відношенні широкого спектра грампозитивних та грамотрицательних патогенів – *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus* spp. (групи C, F, G), *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *C. diversus*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, включаючи штами, що виробляють β-лактамази, що дозволяє вважати його застосування в якості стартової емпіричної антимікробної терапії раціональним. Так, концентрація цефалоспоринового проксетилу в слизовій оболонці гайморових пазух становить 0,34 мг/л, тканин небних мигдалів – 0,24 мг/л, параназальних пазух – 0,63 мг/л, в той час як МПК для таких поширених возбудителів інфекцій респіраторного тракту, як *M. catarrhalis*, становить 0,25 мг/л,

для *H. influenzae* – 0,05 мг/л, *S. pneumoniae* – 0,06 мг/л, *S. pyogenes* – 0,015 мг/л.

Благодаря оптимальним фармакокінетичним параметрам цефалоспоринового проксетилу швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Через 2-3 години після перорального прийому препарату в сироватці крові утворюється його максимальна концентрація, що забезпечує швидке настання клінічного ефекту. Рекомендований режим прийому 2 р/сут є зручним для пацієнта і сприяє підвищенню комплаєнсу (особливо при призначенні в амбулаторній практиці).

Як відомо, одна з актуальних проблем, асоційованих з антибіотикотерапією, – профілактика порушень мікробіоценозу кишечника, включаючи антибіотикасоційовану діарею. Цефодокс вважається одним з найбільш безпечних АБП в відношенні ризику виникнення даних розладів, що є важливим перевагою даного лікарського засобу: цефалоспоринові проксетилу представляє собою пролекарство і потрапляє в кишечник в неактивній формі. При всмоктуванні в тонкій кишці під дією гідролаз відбувається трансформація цефалоспоринового проксетилу в активне з'єднання – цефалоспоринові проксетилу. Препарат практично повністю виводиться з мочою, не підлягаючи печінковій біотрансформації.

Цефодокс застосовують як препарат стартової терапії (при інфекціях середньої тяжкості). При інфекціях ЛОР-органів (фарингіті, тонзиліті, синуситі, середньому отиті), дихальних шляхів (бронхіті, пневмонії), сечовидільної системи, шкіри та м'яких тканин використовують ін'єкційні цефалоспоринові III покоління з переходом на цефалоспоринові проксетилу в наступному етапі.

Препарат представлений у формі таблеток, покритих плівковою оболонкою і містять 100/200 мг цефалоспоринового проксетилу, і порошку для приготування 50 мл суспензії, містять 50 або 100 мг цефалоспоринового проксетилу в 5 мл. Це дозволяє вибрати оптимальну форму випуску і правильно дозувати лікарський засіб, що особливо важливо в педіатричній практиці.

При інфекціях ЛОР-органів дітям в віці від 5 місяців до 12 років Цефодокс призначають в дозі 10 мг/кг/сут; дітям старше 12 років і дорослим – 200 мг 2 р/сут; при тонзиліті/фарингіті – 100 мг 2 р/сут.

Національний досвід застосування Цефодоксу в лікуванні інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів

Ефективність та безпека Цефодоксу при інфекціях ЛОР-органів підтверджені в численних національних та зарубіжних дослідженнях. Наприклад, за даними українських учених (В. Бережної та співавт., 2007), терапія гнійних синуситів у дітей з використанням даного препарату в 90% випадків асоціюється з одужанням пацієнтів. Тривалий досвід застосування Цефодоксу (А.П. Волощук та співавт., 2009) у 318 дітей з гнійними синуситами на фоні застосування назальних деконгестантів, антигістамінних препаратів, фізіотерапевтичних методів лікування показав високу ефективність лікування в 89,6% випадків. Побічні ефекти застосування препарату в разі алергічної реакції були зареєстровані в 2,2% випадків, однак вона зникла після відміни антибіотика, переходу на макроліди або призначення антигістамінних засобів. В цілях профілактики виникнення алергічних реакцій при застосуванні Цефодоксу автори рекомендують враховувати дані алергологічного анамнезу. Інші дослідники (Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза, 2007) продемонстрували, що призначення даного лікарського засобу при гнійному гаймориті, гнійному середньому отиті, обостренні мезотимпаніту, фурункулі носа, параназальній абсцесі супроводжується більш швидким одужанням хворих.

Таким чином, цефалоспоринові проксетил (Цефодокс, «Мегаком») – сучасний антимікробний препарат для перорального застосування, який має широкий спектр активності та сбалансованими фармакокінетичними параметрами. Висока ефективність препарату в лікуванні ЛОР-захворювань бактеріальної етіології, поєднана з сприятливим профілем безпеки, підтверджена в доказових дослідженнях. Наявність пероральної лікарської форми Цефодоксу для застосування в педіатрії, можливість прийому 2 р/сут створює зручність для застосування препарату як в амбулаторній практиці, так і в стаціонарі (включаючи схему ступінчастої терапії), підвищує комплаєнс і зменшує ризик формування резистентних штамів возбудителів.

Підготувала **Наталія Пятниця-Горпинченко**

