

Антибиотикотерапия респираторных бактериальных инфекций у детей: баланс эффективности и безопасности

Вопросу рациональной антибиотикотерапии (АБТ) посвящено огромное количество публикаций в прессе, выступлений на форумах и специализированных симпозиумах, клинических испытаний и практических наблюдений. Несмотря на столь активное и постоянное внимание, уделяемое этой проблеме, отношение к использованию антибактериальных препаратов, особенно в детской популяции, варьирует и приобретает крайние оттенки – от необоснованного назначения педиатрами до полного неприятия средств данного класса некоторыми родителями или самостоятельного выбора метода лечения без консультации со специалистом. Итог подобной самостоятельности печально известен: на прием к врачу маленький пациент попадает с опозданием, уже на этапе возникновения осложнений. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что антибактериальные средства имеют строго определенную нишу применения, а обязательным промежуточным звеном в цепочке «пациент – антибиотики» является врач.

Одна из наиболее распространенных патологий в детской популяции – респираторные инфекционные заболевания, разнородные по этиологии, но подобные по спектру клинических проявлений. Они могут быть обусловлены вирусами, бактериями, грибами, внутриклеточными организмами, смешанной микрофлорой.

В большинстве случаев причиной острых респираторных заболеваний (ОРЗ) выступают именно вирусы (гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы и др.). О высокой вероятности выявления указанных возбудителей могут свидетельствовать сезонность заболевания, эпидемический характер, распространенность в детских коллективах. Вирусно-бактериальная и бактериальная природа патологии дыхательной системы характерны для новорожденных, младенцев, детей раннего возраста. Как правило, активация собственной микробной флоры наблюдается в условиях снижения защитных сил организма и нарушения барьерной функции респираторного тракта, возможно присоединение бактериальной инфекции, также диагностируются первично бактериальные инфекции дыхательной системы.

! Наиболее часто назначение антибактериальных препаратов (АБП) требуется в случае бактериального синусита, тонзиллита, отита, пневмонии.

В настоящее время к критериям выбора АБП в соответствии с требованиями CARAT (Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy) относят [1]:

- убедительную доказательную базу (данные масштабных испытаний, рекомендации согласительных документов, национальных протоколов);
- высокую чувствительность к их влиянию предполагаемых патогенов;
- клиническую эффективность;
- хорошую переносимость;
- оптимальное соотношение «цена/качество»;
- удобный режим дозирования.

Наиболее часто назначаемой группой АБП в педиатрической популяции являются β-лактамы (в частности пенициллины и цефалоспорины): руководства многих профильных организаций они рекомендуются как препараты выбора в лечении бактериальных респираторных инфекций в силу оптимального сочетания высокой эффективности и хорошей переносимости.

! Анализ сведений о продажах АБП в Украине за период 2007–2010 гг., полученных с использованием базы данных компании SMD, показал, что в нашей стране максимальные уровни потребления наблюдаются в отношении пенициллинов (частота назначений в 2 раза превышает таковую других антибактериальных средств) и цефалоспоринов (являются единственной группой антибактериальных средств, в течение последних четырех лет стабильно демонстрирующих увеличение продаж; прирост составил 19,4%) [2].

Подробный анализ относительно группы цефалоспоринов позволяет выделить следующие тенденции [2]:

- использование цефалоспоринов I поколения постепенно снижается (с 30% в структуре назначения АБП этой группы в 2007 г. до 20% в 2010 г., что с учетом ограниченного спектра их

действия можно расценивать как положительный момент);

– на фоне умеренного потребления цефалоспоринов II поколения почти в 3 раза увеличилась частота назначений цефуроксима (вероятно, клиницисты открывают для себя все больше преимуществ этого препарата, таких как активность в отношении большинства респираторных патогенов, возможность использования в ступенчатой терапии и педиатрической популяции и др.);

– отмечается высокая популярность представителя цефалоспоринов III поколения для парентерального применения – цефтриаксона (препарат входит в стандарты лечения респираторных инфекций, однако часто применяется врачами как стартовый в ситуациях, когда положительного результата можно достичь с помощью препаратов II поколения).

Острый риносинусит

Острый риносинусит у детей имеет ряд особенностей, в частности характеризуется внезапным началом, агрессивным течением, выраженной интоксикацией вследствие быстрого образования гнойного экссудата, ассоциируется с высоким риском распространения процесса на близлежащие органы и ткани (орбиту, клетчаточные пространства шеи, мозговые оболочки и т.д.), часто рецидивирует; в подростковом возрасте, наоборот, почти в 50% случаев протекает латентно. Несмотря на достаточно низкую частоту встречаемости бактериального синусита на фоне ОРЗ (около 2%), в количественном выражении уровень заболеваемости выглядит довольно внушительно – согласно данным статистики в США он оценивается как 20 млн случаев в год (В.И. Попович и соавт., 2013), что должно учитываться клиницистами.

Согласно рекомендациям SAHP (Sinus and Allergy Health Partnership) в качестве стартовой терапии у взрослых с нетяжелым острым бактериальным риносинуситом, на протяжении последних 4–6 нед не получавших антибиотиков, рекомендуется применять один из следующих препаратов: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефподоксим проксетил, цефдинир, амоксициллин [3].

Французские рекомендации (AFFSSAPS, 2005) указывают на необходимость использования АБП, активных в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*; в качестве средств первого ряда рекомендуют амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефотиам, цефподоксим, прistinамицин, телитромицин [4].

В лечении острого риносинусита у детей как средства первого выбора, согласно рекомендациям США, показаны амоксициллин в высоких дозах (90 мг/кг/сут), амоксициллин/клавуланат; цефуроксим, цефподоксим и цефдинир являются второй линией терапии [5].

Для лечения острого и обострений хронического риносинусита у детей рекомендуется использовать цефуроксим аксетил [6].

Острый средний отит

Согласно рекомендациям по лечению острого среднего отита (ОСО) Американской академии педиатрии (2004) в качестве эмпирической АБТ необходимо применять амоксициллин (80–90 мг/кг/сут), в случае аллергии к пенициллину – цефуроксим аксетил (30 мг/кг/сут), цефдинир; детям из групп риска наличия резистентного пневмококка показаны защищенные

аминопенициллины, в частности амоксициллин/клавуланат [7].

Данный подход согласуется с действующими украинскими рекомендациями, обозначающими в качестве стартовой терапии защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины I и II поколений (в частности цефуроксим аксетил) курсом 7–10 дней, регламентирующими как препараты резерва макролиды [8].

Американской академией педиатрии одобрено применение пероральных цефалоспоринов для лечения синуситов и отитов у больных с аллергией на пенициллины [9], так как перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины регистрируется всего в 2,5% случаев [10].

Внегоспитальная пневмония

В соответствии с национальным согласительным документом антибактериальной терапии внегоспитальной пневмонии у детей могут использоваться β-лактамы (полусинтетические пенициллины, в том числе защищенные, цефалоспорины), макролиды, аминогликозиды I–III поколений (за исключением гентамицина в силу нечувствительности к нему пневмококка и риска ототоксичности), производные метронидазола, фторхинолоны (в случае крайне тяжелого течения заболевания и угрозы для жизни; детям старше 12 лет) [8].

Ряд авторов современных исследований высказывают мнение о целесообразности применения цефуроксима аксетила в лечении инфекций нижних дыхательных путей, в частности внебольничной пневмонии [11, 12].

Цефуроксим аксетил: оптимальное сочетание эффективности и хорошего профиля безопасности

На фармацевтическом рынке Украины представлен оригинальный цефуроксим аксетил (Зиннат™, «ГласкоСмитКляйн»). Препарат проявляет активность в отношении широкого спектра микроорганизмов – как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, в том числе штаммов, продуцирующих пеницилиназу; *Streptococcus pyogenes* и других β-гемолитических стрептококков, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*), так и грамотрицательных аэробов (*Haemophilus influenzae*, включая устойчивые к ампициллину штаммы; *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *P. rettgeri*, *Providencia spp.*), некоторых анаэробов, *Borrelia burgdorferi* [14].

Цефуроксим – единственный цефалоспорин II поколения, устойчивый к влиянию β-лактамаз благодаря наличию в молекулярной структуре оксим-группы.

В проведенных сравнительных исследованиях у взрослых была доказана высокая клиническая эффективность цефуроксима аксетила (Зинната) в случае амбулаторного лечения инфекций [14]:

- бактериального синусита – 89%;
- пневмонии – 92%;
- ОСО – 93%;
- обострения хронического бронхита – 95%;
- тонзиллофарингита – 97%.

Выявлено, что среди цефалоспоринов для перорального приема только цефуроксим аксетил создает в жидкости среднего уха концентрации, выше минимальной подавляющей концентрации для наиболее значимых бактериальных патогенов ОСО на протяжении 40% времени между дозированиями [15].

Фармакокинетические свойства Зинната обеспечивают [13]:

- создание необходимых терапевтических концентраций в очагах инфекции, что обуславливает клиническую эффективность в терапии заболеваний респираторной и мочевыделительной систем;
- возможность приема 2 раза в сутки и, следовательно, высокую приверженность пациента к лечению;
- выведение активного вещества (цефуроксима) в неизменном виде почками, за счет чего минимизируется риск возникновения побочных эффектов со стороны пищеварительной системы и улучшается переносимость терапии;
- вероятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме цефуроксима меньше в сравнении с цефалоспорины III поколения [14].

В Украине Зиннат™ доступен в форме таблеток (125 мг и 250 мг), суспензии (125 мг/5 мл) и саше (125 мг), что позволяет педиатру подобрать индивидуальный подход к каждому пациенту в зависимости от степени тяжести, возраста и индивидуальных особенностей.

Современная концепция АБТ у детей не противопоставляет эффективность АБП его безопасности и наоборот, более того – не предполагает использования этих средств с целью перестраховки в ситуациях, когда их назначение не показано. Рациональное использование антибиотиков с учетом их спектра активности, профиля антибиотикорезистентности и фармакокинетических и фармакодинамических характеристик обеспечивает эффективную и безопасную терапию инфекций и сохраняет эту группу препаратов для будущих поколений.

Литература

1. Slama T.G. et al. Клинические рекомендации по рациональному применению антибактериальных препаратов: критерии совета по рациональной антибиотикотерапии (CARAT) // КИИИ № 5-6 (34-35), 2010.
2. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Пенициллины и цефалоспорины как лидеры в потреблении антибиотиков // Здоров'я України, 2012, № 3 (19). – С. 22-23.
3. Poole M.D. Portugal L.G. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting // Am J Med 2005; 118 (7A): 45S-50S.
4. Klossel J.M., Chidiac C., Serrano E. Current Position Of The Management Of Community-Acquired Acute Maxillary Sinusitis Or Rhinosinusitis In France And Literature Review // Rhinology 2005. Supplement 19.
5. Evidence-based care guideline for management of acute bacterial sinusitis in children 1 to 18 years of age, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2006 Jul 7. 17 p.
6. Guilemany J.M., Alodib I., Mullol J. Controversies in the treatment of chronic rhinosinusitis // Expert. Rev. Resp. Med. – 2010. – Vol. 4 (4). – P. 463-477.
7. Diagnosis and management of acute otitis media // Pediatric. 2004; 113: 1451-1465.
8. Приказ Министерства здравоохранения Украины № 18 от 13.01.2005.
9. Pichichero M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 1048-1057.
10. Romano A., Gueant-Rodriguez R.M., Viola M. et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 16-22.
11. Durbin W.J., Stille C. Pneumonia // Pediatr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 147-160.
12. Wispelwey B., Schafer K.R. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2010. – Vol. 8 (11). – P. 1259-1271.
13. Инструкция к медицинскому применению препарата Зиннат.
14. Scot L.J., Ormrod D., Karen L. Cefuroxime Axetil An Updated Review of its Use in the Management of Bacterial Infections // Goa Drugs 2001; 61 (10): 1455-1500.
15. Brook I. Review Use of oral cephalosporins in the treatment of acute otitis media in children // International journal of Antimicrobial Agents 24 (2004). – P. 18-23.

Подготовила Ольга Радучич

Публикується при підтримці ООО «ГласкоСмитКляйн Фармасьютикалс Україна».
ZNN/10/UA/04.03.2013/7327