

**САМЫЙ АКТИВНЫЙ  
ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ**

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**БРАКСОН**  
Тобраміцин

**Против грамотрицательной  
резистентной флоры**

**Синергидный эффект  
с другими антибиотиками**

**Без ограничения по возрасту**

**ЮРИЯ-ФАРМ**

Київ, вул. Амосова, 10  
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42  
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



# Ефективна антибактеріальна терапія пієлонефриту у дітей

10-12 жовтня цього року в м. Києві відбувся головний щорічний професійний форум педіатричної спільноти нашої країни – XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». У рамках цього масштабного науково-практичного заходу провідні вітчизняні вчені та клініцисти обговорили широке коло сучасних проблем клінічної та соціальної педіатрії, при цьому значна увага була приділена захворюванням інфекційної етіології. Зокрема, докладно розглядалися питання діагностики та лікування інфекцій сечової системи (ІСС) – проблеми, яка є актуальною в практиці кожного педіатра. Про сучасні підходи до призначення ефективної антибактеріальної терапії у дітей з пієлонефритом (ПН) учасникам конгресу розповів відомий український вчений-педіатр, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник. Пропонуємо до уваги читачів огляд цієї цікавої доповіді.



В.Г. Майданник

– Щорічно в світі реєструється близько 150 млн випадків ІСС. У структурі цієї патології найбільш поширеним захворюванням є цистит – він діагностується майже у 90% всіх дітей з ІСС; частка ПН становить близько 10%. У 75% випадків інфекції сечових шляхів (ІСШ) у дітей мають спорадичний характер, 25% – рецидиви. Встановлено, що близько 2% ІСС перебігають з розвитком ускладнень. Згідно з даними скринінгових досліджень (n=2135), які проводилися на базі кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця, на 1 хвору дитину з ПН припадає приблизно 4 пацієнти з симптомною бактеріурією та приблизно 3 пацієнти з інфекцією сечових шляхів.

Як відомо, ІСС можуть виникати внаслідок інфікування висхідним (найбільш поширеним), гематогенним або лімфогенним шляхом. Серед факторів ризику розвитку ІСС найбільше значення надається віку дитини. Встановлено, що найбільша частота цієї патології відзначається у дітей 1-го року життя. Крім того, до відомих факторів ризику розвитку ІСС належать стать (частіше виникають у дівчаток), вроджені анатомічні аномалії нирок і сечових шляхів, встановлення сечового катетера, стани, що супроводжуються імуносупресією, тощо.

Запорукою успішного лікування ІСС є правильний вибір етіотропної терапії. Він, у свою чергу, визначається етіологією та формою захворювання в конкретного пацієнта. Виділяють неускладнені (необструктивні) та ускладнені (обструктивні) форми ІСС. При цьому встановлено, що спектр збудників при цих формах має істотні відмінності. Якщо в структурі збудників неускладнених форм ІСС беззаперечно домінує *Escherichia coli* (висівається в 70-95% випадків), то при ускладнених формах її етіологічна роль істотно зменшується (21-54%) та зростає етіологічне значення таких грамнегативних бактерій, як *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. та *Proteus mirabilis*, а також грампозитивної флори, передусім ентерококів та *Staphylococcus aureus* (Т.М. Hooton, 2003). Дані наших тривалих досліджень (1991-2001 рр.) з вивчення спектра збудників ПН у дітей (n=456) також підтверджують провідну роль у розвитку цього захворювання кишкової палички – вона була виявлена в 54,2% випадків. Крім того, як збудників ПН ми також ідентифікували *Enterobacter* spp. (12,7%), *Enterococcus* spp. (8,7%), *K. pneumoniae* (5%), *Proteus* spp. (4,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%), *Staphylococcus* spp. (4,3%) та ін.

З огляду на провідну етіологічну роль кишкової палички, дуже велике значення з точки зору вибору антибактеріальної терапії ІСС, зокрема ПН, мають дані зарубіжних і вітчизняних досліджень із визначення чутливості до антибіотиків (%) її штампів, виділених з сечі хворих. Вони демонструють, що чутливість штамів *E. coli* до антибіотиків є дуже варіабельною. При цьому звертає на себе увагу дуже висока резистентність кишкової палички до таких широко застосовуваних антибактеріальних препаратів, як ампіцилін та бісептол. Водночас штами *E. coli* зберігають дуже високу чутливість до антибактеріальних препаратів з класу аміноглікозидів, зокрема до гентаміцину (Pendziene et al., 1999; Ghio et al., 1999; Magen et al., 2000; Prais et al., 2003; В.Г. Майданник і співавт., 2002; Н.А. Коровина і соавт., 2003). Відзначається також дуже висока чутливість штамів *E. coli* до цефалоспоринових антибіотиків II та III покоління – цефуроксиму, цефтазидиму та цефтріаксону.

Значний практичний інтерес становлять й дані нещодавно оприлюдненого дослідження (М.А. Cunha et al., 2016) з вивчення чутливості до антибіотиків найбільш поширених уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp.), проведеного в 2007-2010 рр. Його результати підтвердили, що досліджені штами *E. coli*, *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp.

мали дуже високу чутливість саме до препаратів класу аміноглікозидів – амікацину та гентаміцину. Таким чином, саме ці препарати за необхідності можуть бути ефективно використані в реальній клінічній практиці.

Як уже зазначалося, ІСС найчастіше виникають у дітей першого року життя, серед яких окрему категорію пацієнтів становлять новонароджені. Найчастішими збудниками ПН у новонароджених виступають *E. coli*, *Enterococcus faecalis* та стафілококи. Перебіг ПН у новонароджених характеризується такими клінічними симптомами, як переважання загальної симптоматики, а також порушення метаболізму та функцій багатьох органів і систем. Крім того, при ПН у новонароджених існує ризик розвитку сепсису та менінгіту.

Лікування новонароджених й немовлят (віком до 2 міс) з ПН має проводитися виключно в умовах стаціонару. Їм показана парентеральна антибіотикотерапія. Відповідно до останніх рекомендацій Американської академії педіатрії (AAP, R. Beetz, M. Westenfelder, 2011) препаратами першого ряду для проведення антибактеріальної терапії при ПН у новонароджених є ампіцилін у комбінації з аміноглікозидами (тобраміцином, гентаміцином), а альтернативними препаратами – ампіцилін (або амоксициліну клавуланат) у комбінації з цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим та ін.). Немовлятам віком 2-6 міс без факторів, які ускладнюють ПН (аномалії розвитку сечових шляхів, нейрогенний сечовий міхур тощо), можна призначати короткі курси (2-4 дні) внутрішньовенної терапії з подальшою пероральною терапією. Слід зазначити, що ці рекомендації щодо лікування ПН характеризуються найвищим рівнем доказовості (А). Згідно з цими рекомендаціями за життєвими показаннями також може бути розглянуте застосування фторхінолонів, але в нашій країні вони офіційно не дозволені для використання в педіатричній практиці.

Отже, аміноглікозиди розглядаються як препарати першої лінії у лікуванні ІСШ у немовлят і можуть застосовуватися вже з перших днів життя. У немовлят віком до 2 міс гентаміцин застосовується у загальній добовій дозі 5,5 мг/кг та вводиться кожні 8 годин. З більш сучасних представників групи аміноглікозидів, що можуть успішно застосовуватися у лікуванні ІСШ у немовлят та дітей раннього віку, на особливу увагу заслуговує тобраміцин у формі розчину для ін'єкцій, представлений на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Браксон (виробництва корпорації «Юрія-Фарм»). Він характеризується широким спектром антибактеріальної дії, що включає майже всі основні збудники ІСС. Браксон призначають дітям віком від 1 тижня до 1 року у загальній добовій дозі 6-7,5 мг/кг, розділений на 3-4 однакові дози: по 2-2,5 мг/кг кожні 8 годин або по 1,5-1,89 мг/кг кожні 6 годин. У дітей віком від 1 року для отримання терапевтичного ефекту Браксон достатньо застосовувати у добовій дозі 3 мг/кг, тобто по 1 мг/кг 3 рази на добу. Максимальна добова доза препарату у дітей цієї вікової групи становить 5 мг/кг.

Крім того, у вищезгаданих рекомендаціях AAP (2011) в окрему групу були виділені діти з ПН віком від 2 міс до 2 років, оскільки етіологічний спектр збудників у них є більш широким порівняно з тим, який відзначається у немовлят віком до 2 міс. З урахуванням цього як препарати першого ряду їм рекомендовано призначати аміноглікозиди (тобраміцин, амікацин, гентаміцин) і цефалоспорины III покоління (цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим). Альтернативними препаратами є цефалоспорины IV покоління (цефепім, цефпіром), карбапенеми (меропенем, іміпенем), уреїдопеніциліни (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам). Ураховуючи часте виявлення у дітей цього віку вроджених

аномалій органів сечової системи, обов'язковим є інструментальне обстеження.

У дітей віком старше 2 років, хворих на ПН, можливе використання стратегії ступінчастої антибіотикотерапії, за якої антибактеріальний препарат спочатку вводять парентерально, а після покращення клінічного стану пацієнта переходять до його перорального прийому. Препаратами першого ряду в цій віковій групі є захищені амінопеніциліни (амоксициліну клавуланат), цефалоспорины III (цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефіксим, цефтибутен) та II покоління (цефуроксим натрію, цефуроксиму аксетил). Аміноглікозиди (Браксон, амікацин, гентаміцин) та цефалоспорины IV покоління (цефепім, цефпіром) можуть бути застосовані як альтернативні препарати.

У рекомендаціях наголошується, що, починаючи лікування ПН, клініцист повинен обирати лікарський препарат з урахуванням результатів місцевих досліджень щодо визначення чутливості уропатогенів до антибактеріальних препаратів (за їх наявності), а також за можливості протестувати чутливість уропатогена, ізольованого у хворого (рівень доказовості А). Зважаючи на вік і клінічний стан пацієнта, слід обґрунтувати вибір шляху введення антибактеріального препарату, пам'ятаючи при цьому про те, що пероральне та парентеральне введення антибіотиків характеризується однаковою ефективністю. Амбулаторна пероральна антибіотикотерапія є успішною у 90% пацієнтів із неускладненим гострим ПН, які можуть переносити пероральний прийом і мають адекватну соціальну підтримку (рівень доказовості В). Пацієнтам, госпіталізованим із гострим ПН, слід призначити внутрішньовенну терапію: аміноглікозиди з або без ампіциліну чи цефалоспорины з або без аміноглікозидів (рівень доказовості В; K. Ramakrishnan, 2005).

Викликає інтерес питання про бактеріологічну ефективність одноразового введення аміноглікозидів порівняно зі стандартним режимом введення. За даними метааналізу, такий альтернативний підхід до кратності введення аміноглікозидів є цілком виправданим, оскільки характеризується аналогічною ефективністю та профілем безпеки (R. Natala et al., 1996). Дуже важливим і часто обговорюваним аспектом застосування аміноглікозидів є попередження нефротоксичності. До відомих факторів ризику нефротоксичності належать:

- тривалість застосування понад 11 днів;
- максимальні концентрації вище 10 мкг/мл (не досягаються при застосуванні препаратів у стандартних вікових дозах);
- поєднання з цефалоспорином;
- наявність захворювання печінки;
- високі показники креатиніну.

Виходячи з цього, запорукою попередження нефротоксичності слід вважати дотримання режиму дозування та рекомендованої тривалості лікування аміноглікозидами, а також ретельне лабораторно-інструментальне обстеження дітей із ПН з метою своєчасного виявлення супутньої патології нирок і печінки.

У випадках поєданого перебігу ПН і циститу, яке, на жаль, досить часто зустрічається у дітей, як терапію першої лінії доцільно використовувати фосфоміцин у комбінації з амоксициліну клавуланатом або цефалоспорином II покоління. Як альтернатива можуть бути застосовані комбінації фосфоміцину з цефалоспорином III покоління або з аміноглікозидами. Окрім призначення адекватної антибіотикотерапії, дітям з поєднанням ПН і циститу слід рекомендувати вживання не менше 1,5 л рідини на добу, а також підтримання низького рН сечі за рахунок споживання журавлини та відвару листя брусниці.

Підготували **Олена Терещенко та Марина Тітомір**