

Актуальные вопросы терапии респираторных инфекций

По материалам XII съезда педиатров Украины

12-14 октября в г. Киеве прошел XII съезд педиатров Украины «Современные проблемы клинической педиатрии». Одной из наиболее обсуждаемых проблем стала тема рационального назначения антибиотиков при респираторных инфекциях у детей.

Съезд педиатров традиционно вызывает большой резонанс среди украинской медицинской общности, сопровождается повышенным вниманием отечественных и зарубежных специалистов, организаторов здравоохранения, представителей прессы. Такое внимание не случайно: как подчеркнул министр здравоохранения Украины Зиновий Мытник, принявший участие в открытии мероприятия, проблемы охраны здоровья детей являются приоритетными для государства.

Одна из центральных тем симпозиума касалась выбора антибиотиков для терапии респираторных инфекций. Ее актуальность обусловлена целым рядом проблем: уязвимостью детского организма к действию инфекционных агентов, растущей распространенностью возбудителей, устойчивых к действию антибиотиков, трудностями поиска оптимальной стратегии антибиотикотерапии. При этом наличие широкого ассортимента современных препаратов и противоречивой рекламы лишь усложняет процесс выбора. Кроме того, специфической проблемой для Украины является отсутствие исследований, посвященных изучению антибиотикорезистентности основных возбудителей, распространенных на территории страны.



Поиску путей решения данной проблемы был посвящен доклад одного из ведущих мировых специалистов в области инфекционных заболеваний вице-президента Всемирного общества детских инфекционных болезней (WSPID), члена Американского общества

инфекционных болезней (IDSA), руководителя отделения детских инфекционных болезней в медицинском центре Университета Soroka (г. Беэр-Шева, Израиль), профессора кафедры педиатрии и инфекционных болезней Университета им. Бен-Гуриона (Израиль) Рона Дагана. Профессор Р. Даган поделился опытом с украинскими коллегами, а также представил их вниманию результаты оригинального исследования, посвященного изучению эффективности известных антибиотиков при респираторных инфекциях у детей.

Как известно, антибиотики – уникальный класс препаратов, активность которых по отношению к микроорганизмам снижается со временем. На сегодняшний день антибиотикорезистентность выходит за рамки сугубо медицинской проблемы, имеет огромное социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При этом антибактериальные препараты являются одними из самых широко назначаемых в педиатрии, и в большинстве случаев назначение препарата производится эмпирически, поскольку выделение возбудителя и проверка его чувствительности к назначаемому антибиотику не осуществляются по целому ряду причин. Учитывая большую распространенность вирусных инфекций, при которых антибиотики не эффективны, врачу особенно сложно определиться с лечением и сделать правильный выбор препарата.

По словам профессора Р. Дагана, один из основных путей решения этой проблемы – исследование спектра резистентности респираторных патогенов, характерных для каждого отдельно взятого региона. В условиях, когда нет возможности четко идентифицировать бактериальную или вирусную природу заболевания, при рассмотрении вопроса о назначении антибиотика следует выбирать средство с гарантированной эффективностью против всех основных возбудителей респираторных инфекций. Ведь главной целью антибиотикотерапии является

полное устранение возбудителя. Не имея в распоряжении подобных данных, украинские врачи могут руководствоваться результатами исследований, проведенных в соседних странах, а также международными рекомендациями.

Исследование, проведенное под руководством профессора Р. Дагана, ценно своей междисциплинарной направленностью и рассматривается как успешная попытка ответить на актуальные вопросы отоларингологии и педиатрии с помощью микробиологических исследований. При этом дизайн исследования был достаточно прост. На первой стадии ребенку, страдающему острым средним отитом, производился тимпаноцентез с последующим бактериологическим исследованием полученного материала. Параллельно пациенту назначался один из антибиотиков, предположительно эффективный при данном заболевании. С 3-го по 5-й день лечения исследователи повторили тимпаноцентез и бактериологическое исследование, что позволяло установить уровень эрадикации возбудителя после первых дней лечения. Клинический эффект оценивался через 10 дней от начала терапии. В результате сравнительный анализ микробиологических результатов и клинического исхода лечения позволил оценивать эффективность того или иного препарата, различных его дозировок, а также определить, какая терапия была наиболее эффективной в случае конкретного возбудителя.

Как подчеркнул докладчик, наиболее значимыми возбудителями детских респираторных инфекций, при которых назначаются антибиотики, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В и нетипируемый *Haemophilus influenzae*. Показано, что при инфекциях нижнего респираторного тракта доминируют пневмококки, второе место по значимости занимает *H. influenzae*. При отитах и синуситах наиболее распространенным возбудителем является нетипируемый *H. influenzae*, на втором месте – пневмококки, на третьем – *H. influenzae* типа В. Таким образом, результаты исследования на модели среднего отита могут быть экстраполированы на пневмонию и синусит в связи общностью основных возбудителей. В ходе исследования для каждого возбудителя определен уровень персистенции в жидкости среднего уха без проведения лечения (на 2-7-й день заболевания он составил 84% для пневмококков и 52% для *H. influenzae*) (рис. 1).

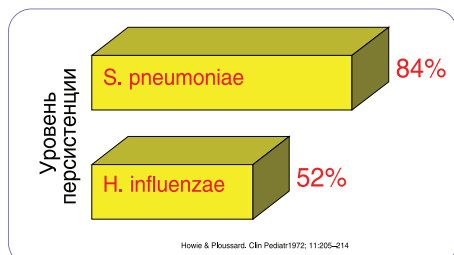


Рис. 1. Персистенция патогенов в жидкости среднего уха на 2-7-й день заболевания без лечения

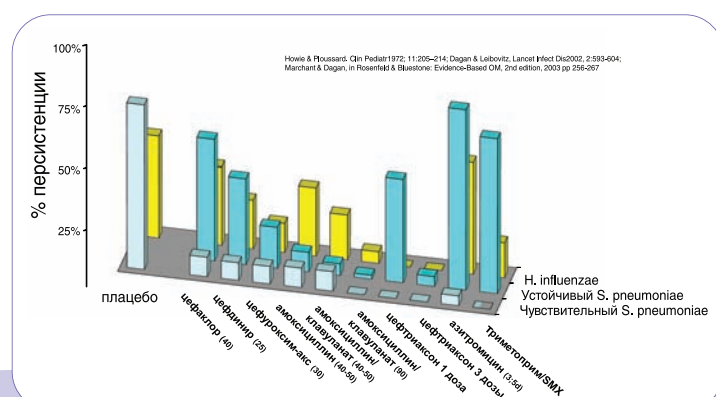


Рис. 2. Бактериологические неудачи после 3-5 дней терапии при остром среднем отите у детей ≤ 2 лет

При изучении амоксициллина подтверждена его эффективность при остром отите, вызванном штаммами, не продуцирующими β-лактамазы. В то же время обычные дозы этого антибиотика в отношении возбудителей, продуцирующих β-лактамазы, по эффективности практически не отличались от плацебо. Также проведен анализ бактериологических неудач терапии с применением амоксициллина. Из 65 патогенов, исследованных до начала лечения, 20% составили продуцирующие β-лактамазы штаммы *H. influenzae* и 28% – пневмококки, невосприимчивые к пенициллинам (то есть распространенность устойчивых штаммов достаточно велика). На 4-6-й день от начала терапии амоксициллином среди персистировавших возбудителей 46% составляли продуцирующие β-лактамазы *H. influenzae*, 24% – непродуктирующие β-лактамазы *H. influenzae* и 24% – пневмококки, невосприимчивые к пенициллинам. Таким образом, показано, что данный антибиотик не является оптимальным лечением и не подходит в тех случаях, когда предполагается наличие резистентного возбудителя.

При исследовании эффективности цефалора и цефуроксима аксетила было установлено, что для восприимчивых к пенициллину пневмококков уровень эрадикации был очень высок при использовании обоих препаратов, но при наличии даже незначительной устойчивости пневмококков или *H. influenzae* цефалор существенно уступал по эффективности цефуроксиму аксетилу.

При изучении триметоприма/сульфаметоксазола установлено, что он проявляет достаточную эффективность только по отношению к чувствительным штаммам, а при наличии устойчивых к пенициллину возбудителей по эффективности сравним с плацебо.

Цефтриаксон демонстрирует высокую эффективность и является альтернативным препаратом в случае, когда ребенок по какой-то причине не может принимать антибиотик перорально или лечение амоксициллином/клавуланатом оказалось неэффективным.

В исследовании тестировался также макролидный антибиотик азитромицин, имеющий большую историю применения при респираторных инфекциях. Здесь необходимо напомнить, что бактериологическая эффективность любого антибиотика зависит от его способности проникать в очаг инфекции. Бактерии – возбудители респираторных инфекций локализуются преимущественно в интерстициальном пространстве, где и должен накапливаться и действовать антибиотик. В то же время макролидные антибиотики длительного действия в отличие от β-лактамов преимущественно накапливаются внутри клеток, а в межклеточном пространстве их концентрации часто недостаточны для эрадикации возбудителя. Экстраполируя эти данные со среднего отита на другие респираторные инфекции, можно утверждать, что азитромицин не является оптимальным для лечения респираторной патологии в качестве монотерапии, несмотря на удобство применения.

При повышении уровня резистентности (а значит, и МПК) основных возбудителей предполагается, что доза амоксициллина/клавуланата должна повышаться. О риске наличия резистентных штаммов

пневмококка у детей со средним отитом можно думать при посещении ребенком дошкольного учреждения, приеме антибактериальных препаратов в предшествующие 30 дней, возрасте до 2 лет. При сравнении двух дозировок препарата – 45 и 90 мг/кг/сут – последняя показала наибольшую эффективность, причем уровень эрадикации в отношении всех основных возбудителей приближался к 100%. В то же время немаловажно, что выраженность побочных эффектов при применении обеих дозировок была сопоставимой.

На рисунке 2 отражены данные об уровне персистенции возбудителей после терапии антибактериальными препаратами, которые использовались в исследовании.

В соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии по лечению острого среднего отита в качестве первой линии терапии рекомендован амоксициллин в дозе 80-90 мг/кг. При неэффективности амоксициллина в качестве второй линии терапии рекомендуется амоксициллин/клавуланат; в случае неэффективности последнего назначается цефтриаксон (инъекционно, 3 дня). У пациентов с тяжелой оталгией или лихорадкой ≥39,0 °С, а также при необходимости дополнительного покрытия продуцирующих β-лактамазы возбудителей рекомендуется амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг/сут.

Таким образом, в эру растущей резистентности к антибиотикам только некоторые антибактериальные препараты сохраняют свою эффективность в лечении бактериальных респираторных инфекций. Острый средний отит может быть использован как модель для сравнения эффектов различных антибиотиков, причем эрадикация бактериального возбудителя при данном заболевании напрямую ассоциируется с клиническим эффектом. Из числа антибактериальных препаратов, применяющихся при внебольничных инфекциях дыхательных путей, пероральные цефалоспорины, макролиды и триметоприм/сульфаметоксазол нельзя назвать оптимальным лечением в современных условиях.

Лучшие результаты в отношении всех основных возбудителей респираторных инфекций, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу, демонстрируют амоксициллин/клавуланат (Аугментин™) и ≥3-дневный курс инъекционного цефтриаксона.

Среди всех протестированных препаратов при исследовании с двойным тимпаноцентезом у детей со средним отитом в возрасте ≤2 лет эффективность приближалась к 100% только у амоксициллина/клавуланата в дозе 90 мг/кг/сут и цефтриаксона (3-дневное применение).

Исследование, проведенное под руководством профессора Р. Дагана, подтвердило высокую эффективность амоксициллина/клавуланата (препарата Аугментин™) в отношении основных возбудителей респираторных инфекций, в том числе β-лактамазопродуцирующих штаммов.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

AGMT/10/UA/23.11.2010/4198
Печатается при поддержке «ГлаксСмитКляйн».