

Л.Р. Шостакович-Корецька, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою інфекційних захворювань ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

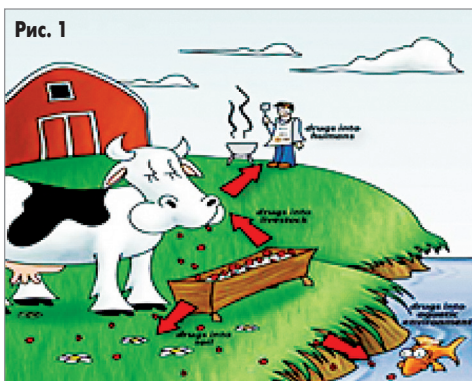
Проблема антимікробної резистентності в терапії острих респіраторних захворювань у дітей

На протяженні 2 останніх десятиліть значально збільшилася антимікробна (АМ) резистентність серед багатьох збудників негоспітальної респіраторної інфекції. В дитячій популяції ці інфекції включають гострий середній отит (ОСО), гострий синусит, фарингіт і пневмонію. Багато бактеріальних респіраторних патогенів в різній ступені резистентні майже до всіх класів антибіотиків (АБ). З часом АБ поступово втрачають свою терапевтичну потенціал, що є серйозною загрозою для дитячої популяції і всього населення [1].

Драматическа статистика резистентності

В публікації CDC в «Журналі Американської медичної асоціації» (17 жовтня 2007 г.) представлені дані, які показують, що кількість смертей, викликаних MRSA (метицилінрезистентним *S. aureus*), щорічно становить понад 94 тис. осіб і вмирають близько 19 тис., що значно більше, ніж кількість смертей, викликаних емпіземой легких, ВІЧ/СПІДом, захворюванням Паркінсона і др. Тревожить дані американського дослідження про те, що у дітей носійство MRSA в носоглотці виросло з 0,8% в 2001 г. до 9,2% в 2004 г. [2].

Причини зростання резистентності в світі мають декілька джерел. Використання АБ в кормах сільськогосподарських тварин визнано одним з факторів поширення резистентних штамів (рис. 1). Резистентний ентерококк був виявлений, наприклад, у 90% свиней і у 94% кур. При цьому не завжди фактором ризику вважається вживання м'яса тварин, в ряді випадків бактерії можуть перенестися від тварин до людей наслідком [3].



В деяких країнах лікарська стійкість респіраторних патогенів набула значальних масштабів. В опублікованому в кінці 2010 г. звіті про резистентність патогенів в країнах Європи (Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009) зазначено, що в 5 країнах континенту до 50% штамів *S. pneumoniae* не чутливі до пеніциліну і макролідів [4].

Ситуація в Росії декілька краще, однак і вона поступово погіршується: пневмококк в основному зберігає чутливість до пеніциліну (90-95%) і амоксициліну (99-100%), що дозволяє ширше використовувати ці препарати. Але за період з 1999 по 2005 рік частота штамів з зниженою чутливістю збільшилася з 11,5 до 18,2% в Южному регіоні, з 8,6 до 10% – в Центральному, з 7,1 до 22,3% – в Уральському, з 4,5 до 14% – в м. Москві. Багато стійких штамів циркулює в дитячих дошкільних закладах, особливо в дитячих будинках. Близько третини стійких до пеніциліну штамів мають знижену чутливість до макролідів, 4-8% – до цефтриаксону і цефотаксиму, до половини – до ампициліну [5].

Завжди ли антибіотики призначаються по показанням?

Учені знаходять пряму залежність між зростанням стійкості бактерій до АБ і нерациональною антибактеріальною терапією. Одним з найбільш частих показань до призначення антимікробних засобів є гострі респіраторні вірусні інфекції (ОРВИ). Общеизвестно, що ОРВИ в дитячому віці протікають переважно в формі риніту, катаральних форм назофарингіту, ларингіту, бронхіту або трахеїту, обумовлених вірусами, при яких антибіотикотерапія не показана. Але в реальній практиці АБ при цих захворюваннях застосовують, причому часто необосновано, незважаючи на отримані в клінічних дослідженнях доказателів відсутності ефекту антибактеріальних препаратів як в відношенні тривалості ОРВИ і вираженості симптоматики, так і в відношенні профілактики бактеріальних ускладнень. По даним учених НІІ педіатрії РАМН, при ОРВИ у дітей лікування АБ потрібно в 6-8% випадків. А в практиці АБ дітям при ОРВИ призначаються в 48% випадків [6].

В дослідженні А.С. Nyquist і співавт. проведено аналіз частоти призначень АБ у 531 дитини при таких захворюваннях, як назофарингіт, гострий респіраторний інфекція, гострий бронхіт і бронхіоліт. АБ призначалися частіше всього педіатрами (62%) і сімейними лікарями (20%), рідше – лікарями загальної практики (11%), терапевтами (3%) і іншими спеціалістами. АБ були призначені в 44% випадків захворювань, трактованих як простудні, в 46% випадків гострих респіраторних інфекцій, в 72% випадків гострого бронхіту (не завжди підтвердженого) [7].

По даним Національних оглядів амбулаторної (NAMCS) і госпітальної допомоги (NHAMCS) в США за 1995-2003 гг. відзначається, що, хоча кількість дітей, що отримували АБ в період з 1995-2003 гг. має тенденцію до скорочення, лікарі віддають перевагу необоснованому призначенню АБ широкого спектра, що призводить до зростання антибіотикорезистентних штамів, підвищує ризик розвитку побічних ефектів у пацієнтів, а також збільшує вартість лікування [8].

В останні десятиліття, по даним ВОЗ (2009), основними бактеріальними збудниками респіраторних інфекцій у дітей є *Streptococcus pneumoniae* (50%), *Haemophilus influenzae* (20-30%), *Moraxella catarrhalis* (10-30%). Рідше зустрічаються *Staphylococcus aureus* і інші бактерії, *Klebsiella pneumoniae*, нетиповий *Haemophilus influenzae* і інші мікроорганізми (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*).

Резистентність пневмококка

Оскільки пневмококк є основним збудником небагаторічних респіраторних захворювань у дітей, великий інтерес представляє питання про темп розвитку резистентності

пневмококка до антибактеріальних препаратів і можливості впливати на ці процеси. Перше описання стійкості до пеніциліну пневмококка було зроблено професором Х. Корнхофом (Южна Африка) в 1978 г. За 25 років резистентні штамми отримали широке поширення, і майже немає місця, де можна було б ігнорувати проблему резистентності в лікуванні пневмококкової інфекції у дітей і дорослих. У дітей резистентність пневмококка до β -лактамів і макролідів зустрічається частіше, ніж у дорослих, що відображає порівняльно більше тривале носійство в дитячому віці і частіше призначення дітям АБ. Винятком є фторхінолони, які призначаються дітям крайнє рідко по життєвими показанням [9].

На основі серологічних реакцій з різними капсульними полісахаридними антигенами пневмококка класифікуються в 21 групу, включаючи 90 відомих серотипів. Для виявлення найбільш значимих в виникненні ОСО серотипів пневмококка було проведено міжнародне дослідження, в якому проаналізовані випадки отита у 3232 дітей Європи і Америки. Частіше інших у дітей при ОСО виділяли 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A, 9V незалежно від віку дитини [10].

Так звані педіатричні серотипи пневмококка, які зустрічаються у дітей, характеризуються тенденцією до більш тривалого носійства в носоглотці, ніж інші серотипи. Ці штамми більш резистентні до АБ, ніж ті, які зустрічаються у дорослих в носоглотці. Сучасними дослідженнями було показано, що, хоча пневмококкові інфекції переважають у чоловічого статі (доросле населення), у жінок частіше зустрічаються резистентні пневмококки, що, ймовірно, пов'язано з їх частішим зараженням стійкими штамми у дітей.

Колонізація носоглотки новонароджених відбувається швидко, в перші місяці життя, через контакт з дорослими і, особливо, з дітьми. По мірі зростання і формування індивідуального імунного відповіді на бактеріальні нові серотипи колонізують респіраторний тракт. Цим сприяють умови щільності в дитячих садках, інтернатах. Пік носійства пневмококка відзначається в ранньому дитячому віці до 2 років, а у 20-40% здорових дітей – періодично на протязі всієї життя. Носійство пневмококка в закритих закладах досягає 60% у дітей і 5-10% у дорослих. Переважання резистентних штамів серед дітей раннього віку робить цю популяцію небезпечним резервуаром інвазивної пневмококкової інфекції [11].

Відзначається залежність між частотою виділення резистентних штамів і передбачуваною антибіотикотерапією. Однак для складання повної картини слід також аналізувати правильність призначення АБ, його дозування, тривалість прийому і виконання рекомендацій лікаря.

Фактори ризику резистентності пневмококка

1. Локалізація (резистентність пневмококка частіше зустрічається серед ізолятів з респіраторного тракту, ніж при інших інвазивних локалізаціях)
2. Госпіталізація (фактор ризику для госпітальних резистентних штамів, також як днівні стаціонари по догляду за дитиною)
3. Урбанізація (резистентність вище в містах, ніж в сільській місцевості)
4. Вік (діти до 5 років, особливо перші 2 роки життя)
5. Використання АБ (вибір, доза, частота, застосування АБ резерва при емпіричній терапії)
6. Стать (жіночий стат)
7. Серотипи («педіатричні»)
8. Тривалість носійства (довготривале носійство)
9. Контакти (внутрішньосімейні, з родичами і сестрами, закриті колективи)
10. Захворювання (повторні отити і синусити)

Зібрані в сучасній літературі дані і клінічний досвід диктують необхідність змінити парадигму антибактеріальної терапії в епоху зростаючої резистентності до АБ.

Парадигма (принципи) антибактеріальної терапії в епоху резистентності

- Увага до оптимізації параметрів фармакокінетики і фармакодинаміки при виборі АБ
- Стратегія терапії – ефективна терапія, спрямована на ерадикацію збудника, зниження захворюваності і смертності, пов'язаної з неадекватним призначенням АБ
- Дезескалація – оптимізація антибактеріальної терапії при можливості визначення чутливості патогенів
- Недопустимість необоснованої профілактичної терапії
- Прогнозування успіху/неуспіху терапії – економічна ефективність

Таким чином, озброюючись сучасними даними, практичний лікар може прогнозувати ефективність антибактеріальної терапії, яку він застосовує.

Прогнозування ефективності антибактеріальної терапії

Мінімальна інгібувальна концентрація і мінімальна бактеріостатична концентрація до недавнього часу були основними параметрами, використовуваними для кількісної оцінки антибактеріальної активності антибактеріального препарату. Хоча ці показники – хороші предиктори взаємодії між бактерією і АБ, вони не повністю дають інформацію про поведінку антимікробного препарату в організмі людини і його антимікробну активність.

По фармакодинамічеським (ФД) / фармакокінетическим (ФК) параметрам всі АБ можна розділити на 2 групи. Ефективність препаратів першої групи залежить від часу, а другої – від концентрації АБ (рис. 2).

Виходячи з цих особливостей АБ 1-ї і 2-ї груп різними фармакологічеськими ефектами досягають ерадикації

Продолжение на стр. 44.

Л.Р. Шостакович-Корецька, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою інфекційних захворювань ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

Проблема антимікробної резистентності в терапії гострих респіраторних захворювань у дітей

Продолжение. Начало на стр. 43.

возбудителя. Время-зависимый АБ 1-й группы (β-лактамы) должен находиться в достаточной концентрации в месте инфекции на протяжении времени более 40% интервала между дозами. Так, если АБ назначается 2 раза в сутки (интервал между дозами 12 ч), то время действия АБ (когда его концентрация превышает минимальную подавляющую для данного возбудителя) должно продолжаться более 5 ч после каждого приема. Если время эффективной концентрации будет меньше, то АБ может не привести к полной эрадикации возбудителя. Более того, присутствие АБ в субоптимальной концентрации будет индуцировать развитие резистентности бактерий.

Для представителей 2-й группы (аминогликозидов, фторхинолонов, метронидазола и др.) характерна зависимость между эффективностью и величиной отношения максимальной концентрации препарата (C_{max} в сыворотке крови) к его минимальной подавляющей концентрации, то есть C_{max}/MPK , или величины отношения площади под фармакокинетической кривой (ПФК, или AUC) к MPK, то есть ПФК/MPK.

Анализируя доступные антибактериальные средства с позиций их ФК и ФД параметров, можно выбрать не просто активный в отношении предполагаемого возбудителя препарат (по данным *in vitro*), но и обеспечить эрадикацию возбудителя без риска развития резистентности.

Именно ФК/ФД параметры используются для разработки международных рекомендаций по выбору антибактериальной терапии респираторной патологии, которая, как правило, на старте проводится эмпирически.

Достижения последних лет в изучении антибиотикорезистентности и возможности прогнозирования эффективности антибактериальной терапии с успехом используются в современных протоколах антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в Украине, профессиональными ассоциациями стран Европы, а также Канады, США (рис. 3, табл.).

Фармакодинамические параметры, влияющие на эффективность антибиотиков

АБ с минимальным или умеренно выраженным постантибиотическим эффектом, бактерицидное/бактериостатическое действие которых зависит от времени

Предиктор эффективности
 $f_{(C>MIC)} > 40\%$

β-Лактамы, макролиды

АБ со значительным постантибиотическим эффектом, бактерицидное действие которых зависит от концентрации

Предиктор эффективности

- для грамотрицательных инфекций $AUC/MIC > 100-125$
- для пневмококков $AUC/MIC > 25-30$

Фторхинолоны, азитромицин, аминогликозиды

Рис. 2

Возраст	Амбулаторное лечение	Стационар	Отделение реанимации
4 мес – 5 лет	Амоксициллин 90 мг/кг/сут перорально 7-10 дней. Возможно цефтриаксон 50 мг/кг/сут в/м до 1 г в день. Затем переход на пероральную терапию.	Альтернатива: амоксициллин/клавуланат (Аугментин™), азитромицин, цефаклор, кларитромицин, эритромицин. Цефотаксим 150 мг/кг/сут в/в или цефуроксим 150 мг/кг/сут в/в. При пневмококковой инфекции – ампициллин 200 мг/кг/сут в/в	Цефуроксим 150 мг/кг/сут в/в + эритромицин 40 мг/кг/сут в/в 10-14 дней или цефотаксим 200 мг/кг/сут + клоксациллин 150-200 мг/кг/сут в/в 10-14 дней

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей согласно Приказу МЗ Украины от 13.01.2005 г. № 18

Основные группы АБ, которые могут быть использованы (в ранжированной последовательности):

- полусинтетические пенициллины;
- полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой;
- цефалоспорины;
- макролиды;
- аминогликозиды I-III поколений (применение гентамицина нежелательно в связи с отсутствием чувствительности пневмококка к АБ);
- производные метронидазола;
- в отдельных случаях тяжелого течения с угрозой для жизни фторхинолоны (детям старше 12 лет)

Рис. 3

С учетом ФК/ФД параметров амоксициллин продолжает быть одним из самых активных пероральных антимикробных средств в борьбе с пневмококком и не продуцирующими β-лактамазы штаммами гемофильной палочки. А для борьбы с β-лактамазопродуцирующими штаммами гемофильной палочки и моракселлы во всем мире широко используется амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой (Аугментин™).

Из приведенных схем лечения видно, что препаратом первой линии в лечении внебольничной пневмонии в подавляющем большинстве случаев является амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Парентеральные формы цефтриаксона и фторхинолоны также активны в отношении респираторных патогенов, однако фторхинолоны у детей должны применяться с особой осторожностью, учитывая их токсичность и развитие резистентности.

Несмотря на обилие рекомендаций и исторический опыт применения антибактериальной терапии, на практике врачи нередко сталкиваются с отсутствием эффекта от назначенного препарата. Одной из причин неудач антибиотикотерапии может быть развитие резистентности бактерий. При разработке путей преодоления неуспеха терапии в связи возможной резистентностью пневмококка существует несколько вариантов решения этой проблемы: использование ФК/ФД профиля АБ; модификация дозы препарата (рис. 4).

Современные тенденции микробной резистентности имеют не только негативные

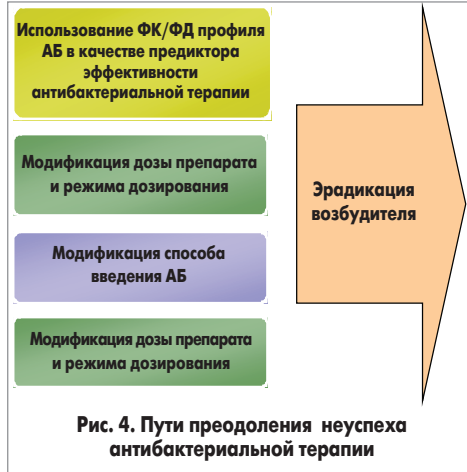


Рис. 4. Пути преодоления неуспеха антибактериальной терапии

аспекты. Так, исследователями было установлено, что по мере все более широкого использования «новых» АБ восстанавливается чувствительность к «старым» АБ из-за их меньшего использования. Эти факты приводят к убедительному выводу о том, что проблема сдерживания роста резистентности к антимикробным средствам может быть решена путем грамотного подхода к антибиотикотерапии.

Резистентность можно прогнозировать и своевременно предупреждать, сохраняя активность АБ для борьбы с серьезными инфекциями и эпидемиями.

В обычной практике педиатры нередко сталкиваются с рецидивирующими, трудно поддающимися терапии случаями респираторных инфекций. К сожалению, бактериологическое подтверждение этиологии заболевания в рутинной практике редко проводится, тем более определение чувствительности выделенного штамма к АБ. Вместе с тем врач может опираться в своем выборе на определенные критерии и факторы риска наличия резистентных штаммов пневмококка в детском возрасте, такие как повторные респираторные заболевания, наличие хронических очагов инфекции, пребывание в закрытых коллективах, частые эпизоды антибиотикотерапии. Необходимые данные можно получить при тщательном сборе анамнеза жизни ребенка и анализе истории болезни.

Для детей из групп риска по инфицированию резистентными штаммами пневмококка разработаны специальные дозировки препаратов (повышенные дозы амоксициллина), которые позволяют преодолеть эту проблему и добиться эрадикации патогена.

Ряд исследований, проведенных у детей с носительством резистентного пневмококка, убедительно продемонстрировал, что применение высоких доз амоксициллина (90 мг/сут) в течение 5 дней приводит к лучшим бактериологическим результатам по сравнению с применением 40 мг/сут в течение 10 дней [13]. На основе этих доказательств была разработана форма амоксициллина/клавуланата с уникальным соотношением компонентов (14:1) – Аугментин™ ES. Применение Аугментина ES при эмпирической терапии позволяет достигать высокой бактериологической эффективности не только при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы, но также резистентными штаммами пневмококка.

Таким образом, мы имеем доказательную базу, подтверждающую актуальность и перспективы дальнейшего использования β-лактаманов АБ в эру антибиотикорезистентности.

Случай из практики педиатра

Ребенок 6 лет из школы-интерната был доставлен к врачу с жалобами на высокую температуру, кашель, сопровождающийся болью в груди, одышкой.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок часто болеет ОРЗ, бронхитами, средним отитом, 3-4 раза в год получает АБ. Заболел 4 дня назад, когда повысилась температура тела до 37,8 °C и появились катаральные симптомы (насморк, кашель). Ребенок получал: парацетамол, анаферон детский, теплое питье с позитивной динамикой к 3-му дню болезни. На 4-й день болезни состояние ухудшилось, повысилась температура тела до 39 °C, усилились кашель и одышка при общем относительно сохранном статусе (ребенок активен, сон и аппетит не нарушены). Физикально определялись крепитирующие хрипы в легких справа и укорочение перкуторного звука. ЧД 30 в мин, ЧСС 120 в мин. При обследовании: в общем анализе крови лейкоцитоз до $12 \times 10^9/l$, нейтрофилез. На основании клинико-рентгенологических данных диагностирована пневмония с локализацией в нижней доле справа.

Обоснование терапии

Учитывая то, что ребенок является воспитанником школы-интерната, часто болеет респираторными инфекциями, по поводу которых 3-4 раза в год принимает антибиотикотерапию, он может быть отнесен к группе риска наличия резистентного штамма пневмококка.

Принимая во внимание тот факт, что ребенок в течение года неоднократно переносил инфекции разной локализации, нельзя исключить присутствие β-лактамазопродуцирующих бактерий (гемофильной палочки или моракселлы).

В условиях эмпирического назначения стартовой терапии пневмонии для покрытия всех возможных в данной ситуации патогенов выбор был сделан в пользу защищенного клавулановой кислотой высокодозного амоксициллина (Аугментин™ ES 90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема) на 10 дней. По окончании лечения были констатированы разрешение пневмонии, нормализация лабораторных показателей и состояния ребенка.

Резюме

Антимикробная терапия была и остается одним из выдающихся достижений в медицине. В то же время проблема бактериальной резистентности, возникшая как ответ на применение АБ, может значительно ограничить наши возможности в лечении инфекционных заболеваний, особенно в педиатрии. Для сдерживания роста резистентности и преодоления неуспешной антибиотикотерапии врач должен следовать в своей практике принципам, которые прошли проверку с позиций доказательной медицины.

1. Разумное использование АБ (только для лечения бактериальных инфекций) может значительно уменьшить риск развития резистентности к АБ.

2. Когда антибиотикотерапия является оправданной, целесообразно использование АБ узкого спектра действия в оптимальной дозе и продолжительности с учетом ФК/ФД параметров и чувствительности возбудителя, необходимых для его эрадикации.

3. Субингибирующая концентрация АБ, которая не приводит к эрадикации, способствует развитию устойчивости возбудителя.

4. β-Лактамные АБ остаются первой линией терапии бактериальных инфекций респираторного тракта у детей.

5. Применение высокодозных форм амоксициллина/клавуланата (Аугментин™ ES) позволяет успешно лечить респираторные заболевания, вызванные штаммами возбудителей с различными механизмами резистентности.

Список литературы находится в редакции.

Статья впервые опубликована в журнале «Здоровье ребенка», 2011, № 3 (30).

Публикуется при научной поддержке

ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикал Украина»
UA/AES/0044/14.10.07