

© Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., 2009

Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ III ПОКОЛЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ И ИНФЕКТОЛОГИИ

Кафедра детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии
ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

В статье приводятся данные литературы по опыту применения оральных цефалоспоринов у детей с различной инфекционной патологией. Показаны преимущества использования цефалоспориновых препаратов 3-го поколения, в частности Супракса.

***Ключевые слова:* дети, инфекционная патология, оральные цефалоспорины.**

Author presents literature data about experience of oral cephalosporins usage in children with different infectious pathology. Advantages of III generation cephalosporins, including Suprax, are shown.

***Key words:* children, infectious pathology, oral cephalosporins.**

Контактная информация

Мазанкова Людмила Николаевна – д. м. н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Тел.: (495) 252-21-04, **E-mail:** RMAPOIVC@mtu-net.ru

Статья поступила 10.06.09, принята к печати 30.06.09

Современная медицина немислима без антибактериальных препаратов (АБП), успешно применяющихся у больных с различными нозологическими формами инфекционной патологии. Выбор АБП для лечения инфекционных процессов в педиатрической практике представляет значительные трудности в связи с низким уровнем этиологической расшифровки, изменившимися представлениями об эволюции и смене возбудителей ряда инфекционно-воспалительных заболеваний (инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевой системы, кишечные инфекции), ростом резистентности микроорганизмов и недостаточными знаниями практикующих врачей об особенностях фармакокинетики, спектрах антимикробной активности и токсичности современных АБП. В связи с этим часто происходит «шаблонное» назначение этиотропного лечения.

Основной целью, которую преследует антибактериальная терапия, является эрадикация возбудителей. Существуют определенные различия в подходах в лечении детей в условиях поликлиники и стационара, связанные с характером возбудителей и тяжестью заболевания. Острые инфекции у детей, развивающиеся в амбулаторных условиях, чаще бывают ассоциированы с грамположительной флорой (стафилококками и стрептококками), внутриклеточными патогенами (микоплазмами, хламидиями), вирусами. По данным последних научных исследований в области пульмонологии, основными возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [1–3]. Обычно лечение больных с легкими и среднетяжелыми формами заболеваний осуществляется амбулаторно. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений или нозокомиальном инфицировании на первый план среди этиологически значимых агентов выступают грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Esherihia coli*), нередко резистентные к большинству антибиотиков, что требует проведение терапии в условиях стационара [1, 4].

Необходимость назначения антибактериальной терапии и выбор препарата для лечения, в первую очередь, должны базироваться на знаниях о преобладающих этиологически значимых бактериальных патогенах, их вирулентности и чувствительности к противомикробным средствам. Однако одной из наиболее существенных ошибок является назначение антимикробных препаратов без соответствующих показаний и, в первую очередь, необоснованно частое их применение при вирусных инфекциях. Немаловажным условием рациональной терапии также является выбор оптимального режима дозирования, пути введения и длительности курса лечения, что во многом определяется особенностями фармакокинетики АБП [5].

Среди АБП цефалоспорины (ЦС) на протяжении многих лет сохраняют свой статус одних из наиболее потребляемых во многих странах мира препаратов, что обусловлено широким спектром их антимикробной активности (особенно у препаратов II–IV поколений), наличием форм для орального и парентерального применения, хорошими фармакокинетическими характеристиками, низкой токсичностью и относительной безопасностью [5]. Рождение ЦС справедливо связано с работами G. Brotzu, которому в 1945 г. удалось выделить гриб *Cephalosporium acremonium* (в настоящее время именуемый *Acremonium chrysogenum*), обладавший выраженной антибактериальной активностью по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам. В дальнейшем работами группами Н. Florey и Е.Р. Abraham в период с 1955 по 1962 гг. из продуктов обмена *C. acremonium* удалось выделить бактерицидную субстанцию – цефалоспорин С, ставшую исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспориновой кислоты – структурной основы ЦС. Антибактериальная активность ЦС, как и других β-лактамов, обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной клетки [6].

В настоящее время общепризнанной является классификация ЦС, делящая все препараты этой группы на 4 поколения. В основу этой классификации положена общность спектров антимикробной активности препаратов. ЦС I поколения обладают высокой активностью против грамположительных кокков, преимущественно стрептококков, и слабой активностью в отношении *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*. Штаммы *B. fragilis* резистентны к действию ЦС I поколения. Препараты этой группы практически неактивны в отношении *H. influenzae*, метициллинрезистентных стафилококков (MRSA), пенициллинрезистентных пневмококков и энтерококков. При этом антибактериальная активность ЦС I поколения для перорального и парентерального введения практически одинакова.

ЦС II поколения демонстрируют вариабильную активность в отношении грамположительных кокков и более выраженное, по сравнению с предшествующим поколением, действие против грамотрицательных бактерий.

ЦС, оказывающие выраженное бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, объединены в III поколение; часть из них характеризуется ограниченной активностью в отношении грамположительных кокков, особенно метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) [5–7]. ЦС III поколения характеризуются выраженным антибактериальным эффектом в отношении энтеробактерий, включая мультирезистентных «проблемных» возбудителей (*Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* и др.). Базовые препараты этой группы (Цефотаксим и Цефтриаксон) актив-

но воздействуют на менингококки, гонококки, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Так называемые «антисептические» ЦС III поколения (Цефтазидим и Цефоперазон) имеют расширенный спектр действия в отношении неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*. На грамположительную флору ЦС III поколения воздействуют избирательно, уступая предшествующим поколениям, сохраняя при этом антистрептококковую активность. Пероральные ЦС III поколения (Цефиксим и Цефтибутен) отличаются от других пероральных ЦС I–II поколений более широким спектром действия, включая β -лактамаз-продуцирующие штаммы *H. influenzae* [1, 5, 6].

К ЦС IV поколения относится Цефипим, который по основным параметрам близок к базовым ЦС III поколения. Однако благодаря способности проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и проявлять устойчивость к гидролизу β -лактамазами, Цефипим проявляет высокую активность в отношении резистентных штаммов *P. aeruginosa* и других микроорганизмов-гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*). Цефипим применяется при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной флорой, сепсисе, интраабдоминальных инфекциях, иммунодефицитных состояниях, а также в случае неэффективности предшествующих схем антимикробной терапии [1, 5].

В последние годы все большее внимание педиатров, инфекционистов, отоларингологов, пульмонологов и нефрологов заслуженно привлекает пероральный ЦС III поколения Цефиксим.

Цефиксим (Супракс) был синтезирован в 1987 г. компанией «Fujisava Pharmaceutical Co. Ltd.» (Osaka, Япония). Препарат с успехом применяется в клинической практике в течение 20 лет и используется более чем в 80 странах мира. Супракс выпускается в виде суспензии для детей и назначается детям с 6-месячного возраста и до 12 лет из расчета 8 мг/кг/сут в один или два приема. Для детей старше 12 лет и взрослых выпускаются капсулы по 400 мг (6 штук в упаковке). Курс лечения выбирается индивидуально, в среднем составляя 6–7 дней.

По сравнению с другими ЦС Супракс обладает высокой стабильностью фармакокинетических параметров, пролонгированным действием, способностью создавать эффективные концентрации в очаге воспаления, крови и тканях организма, низкой токсичностью, хорошей переносимостью и отличными органолептическими свойствами. Препарат широко используется для лечения целого ряда инфекционно-воспалительных процессов у взрослых и детей, как в амбулаторных условиях, так и в стационаре [5, 8].

Супраксу свойственна хорошая биодоступность (40–50%); максимальная концентрация

препарата в сыворотке крови достигается через 4 ч, а в тканях – через 6–7 ч. Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением, составляющим 132%. Среди всех пероральных ЦС Супраксу свойственен наиболее длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), достигающий 3–4 ч, позволяющий использовать его один раз в сутки. Препарат имеет двойной путь выведения: 50–60% выводится через гепатобилиарную систему, а 40–50% – через почки, преимущественно путем клубочковой фильтрации, что имеет существенное значение для лечения как кишечных инфекций, так инфекций мочевой системы [5, 8].

Спектр антимикробной активности Супракса достаточно широк и включает такие актуальные микроорганизмы, как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Str. pyogenes*, в т. ч. *Str. pneumoniae* [1, 5, 8].

Поскольку Супракс практически не влияет на анаэробные микроорганизмы, в том числе обеспечивающие колонизационную резистентность кишечника, существенного изменения состояния микробиотоза на фоне лечения этим препаратом не происходит, что имеет важное значение в педиатрии [8, 9].

В целом Супракс характеризуется хорошей переносимостью. Частота нежелательных реакций чаще всего не превышает 3–15%. Наиболее часто отмечается учащение и/или изменение консистенции стула. По данным постмаркетингового исследования 9568 детских и взрослых назначений, частота развития диареи встречалась у 1–2% пациентов, а длительность нежелательных проявлений не превышала 2–4 суток. На фоне терапии Супраксом также возможно развитие аллергических реакций, которые чаще всего встречаются у пациентов, имеющих множественную лекарственную непереносимость (в т. ч. непереносимость других β -лактамных антибиотиков). Как правило, нежелательные реакции, возникающие на фоне приема Супракса, не тяжелые и не требуют прекращения лечения и госпитализации [8].

Препарат применяется в качестве стартовой (эмпирической) терапии при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, отитах, риносинуситах и других заболеваниях ЛОР-органов, инфекциях мочевой системы, стрептококковых инфекциях. Перспективным является использование Супракса при бактериальных кишечных инфекциях у детей [9].

В случае уточнения этиологии заболевания возможно применение Супракса (с учетом чувствительности выделенных возбудителей) для целенаправленной антибактериальной терапии, в том числе и вторым курсом лечения.

В последние годы с целью уменьшения инвазивности и стоимости лечения с успехом используется ступенчатая терапия («step by step therapy») – последовательное двухэтапное применение

АБП, а именно переход с парентерального (внутривенного или внутримышечного) введения на пероральный прием сразу после стабилизации или улучшения состояния больного (обычно через 2–3 дня), без ущерба для конечной эффективности лечения. Ступенчатая терапия особенно актуальна в педиатрической практике, поскольку позволяет уменьшить болевую нагрузку и психотравмирующий эффект при очевидной экономической выгоде. Для ступенчатой терапии возможно использование Супракса после 2–4 дней парентерального применения Цефтриаксона или Цефотаксима. Продолжительность курса антибактериальной терапии в этом случае определяется тяжестью течения заболевания, развитием осложнений, наличием сопутствующих заболеваний, состоянием иммунитета и др., в среднем составляя 7–10 дней [1, 5].

В последнее время все большее внимание привлекает к себе проблема комплаентности, т.е. соблюдения назначенной схемы терапии. О том, что значительное число пациентов нарушает режим антибиотикотерапии, свидетельствуют данные, проведенные компанией РОМИР опроса, охватившего 1575 человек, согласно которому каждый второй россиянин не соблюдает предписанную схему лечения, пропуская дозу препарата или сокращая частоту приема. Основной причиной низкой комплаентности является неудобная схема и более чем однократный прием препарата [8].

Возможность назначения Супракса один раз в сутки – важное свойство препарата, обеспечивающее высокую комплаентность и эффективность лечения.

Эффективность терапии Супраксом целого ряда заболеваний доказана в многочисленных клинических исследованиях, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом [1, 6–17].

Так, по данным С.В. Мальцева и соавт., изучавших резистентность возбудителей пиелонефрита у детей на основании проводимого локального микробиологического мониторинга уропатогенов в г. Казань, установлено, что основной причиной инфекций верхних отделов мочевой системы во всех возрастных группах явились представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli* (54,2%). При этом в большинстве случаев выделенные возбудители проявляли высокую чувствительность к ЦС III поколения, в том числе и к Супраксу, что позволило включить этот препарат в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии пиелонефритов у детей [11].

При изучении чувствительности возбудителей инфекций мочевых путей к Цефиксиму (Супраксу), В.В. Рафальским и соавт. показано, что в отношении 98,9% штаммов уропатогенной *E. coli* препарат *in vitro* проявлял высокую активность, превосходя активность ципрофлоксацина, при этом не было выделено ни одного резистентного штамма, что послужило поводом авторам рассматривать Супракс как один из препаратов выбора

для терапии внебольничных инфекций мочевой системы [13].

В исследовании М.С. Савенковой, охватившем 1500 детей и 178 членов их семей, изучалась этиология длительного кашля. Установлено, что у длительно кашляющих детей существуют особенности микрофлоры, которые характеризуются преобладанием внутриклеточных и герпетических инфекций, а также увеличением частоты встречаемости грамотрицательных возбудителей (*M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*) при низком удельном весе грамположительных кокков (пневмококка). В 89% случаев определялась смешанная этиология заболевания. Показано, что несвоевременное назначение антибактериальной терапии приводит к развитию затяжных форм бронхолегочных заболеваний, частому развитию осложнений, а также риску сенсбилизации и внутрисемейному инфицированию. А использование оральных ЦС III поколения, благодаря широкому спектру антимикробной активности, хорошей фармакокинетики и пролонгированному действию, является целесообразным в различных схемах при наиболее частых заболеваниях, встречающихся в педиатрической практике, при амбулаторном лечении и в стационаре [1].

Тем же автором рекомендовано использование Цефипима (Супракса) как одного из препаратов выбора для лечения острого стенозирующего ларингита бактериальной этиологии и острого эпиглотитта, ассоциированного в большинстве случаев с *H. influenzae* типа В [14].

Многочисленные исследования, проводимые отечественными и зарубежными учеными позволяют сделать вывод о высокой эффективности Супракса в отношении основных респираторных патогенов, что во многом определяет его выбор для стартовой эмпирической терапии при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей включая обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обеспечивая тем самым не только хороший клинический эффект, но и длительный безинфекционный интервал [1, 3, 6, 7, 8, 10, 15].

Израильскими учеными Jacob Amir и соавт. при проведении рандомизированного исследования установлена эффективность схемы ступенчатой терапии для лечения сегментарной/долевой пневмонии у детей с переходом на использование Супракса после двухдневного парентерального введения цефтриаксона [15].

Отечественными отоларингологами У.С. Малавиной и соавт. получены достоверные данные, подтверждающие высокую лечебную эффективность препарата Супракс при остром среднем отите у детей. Широкий антимикробный спектр, включающий основных возбудителей отитов, удобство применения и относительная безопасность позволили рекомендовать Супракс для широкого применения в детской отоларингологической практике [16].

Перспективным представляется использование Супракса для лечения бактериальных кишечных инфекций у детей, о чем свидетельствуют публикации группы ученых под руководством О.В. Тихомировой (НИИ ДИ г. Санкт-Петербург). Авторами изучена клиническая эффективность препарата Супракс у 25 детей в возрасте от 8 мес до 6 лет, получавших его в качестве монотерапии или в составе схемы ступенчатой терапии. Установлено, что использование этого препарата достоверно уменьшает продолжительность общеинфекционного и диарейного синдромов, а также приводит к быстрой нормализации показателей копроцитограммы. Назначение Супракса обеспечивает санацию от возбудителя у 88% детей с расшифрованной этиологией острых кишечных инфекций. Кроме того, препарат не оказывает ингибирующего влияния на представителей нормофлоры и состояние микробиоценоза толстой кишки. Положительный

опыт использования Супракса заслуживает особого внимания ввиду отсутствия в арсенале врачей-педиатров эффективных и нетоксичных антибактериальных препаратов для лечения бактериальных кишечных инфекций у детей [9].

Таким образом, накопленный за последние 20 лет опыт использования Супракса в педиатрической практике показал высокую клиническую эффективность этого препарата для стартовой эмпирической антибактериальной терапии целого ряда инфекционно-воспалительных заболеваний у детей. Кроме того, следует подчеркнуть высокую комплаентность Супракса, которая обеспечивается однократным режимом дозирования препарата независимо от приема пищи. Приятный клубничный вкус суспензии и возможность хранения готового препарата при комнатной температуре также обеспечивают удобство применения для маленьких пациентов и их родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савенкова М.С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2007; 2: 62–66.
2. Неретина А.Ф., Сычева В.К., Ульянова Л.В., Балышева В.К. Микрофлора ротоглотки при острых респираторных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*. 2007; 6 (1): 22–24.
3. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Талалаев А.Г., Корнюшин М.А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей. *Трудный пациент*. 2004; 2 (9): 33–39.
4. Гайдурь К.В., Лимонов В.Л., Мукоин В.А. Нозокомиальная пневмония (этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика). Пособие для врачей. М., 2005.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
6. Дженжера Г.Е., Овчинников А.Ю. Аргументы в пользу применения пероральных цефалоспоринов последних генераций у больных бактериальным риносинуситом, страдающих ХОБЛ. *Рос. отоларингология*. 2009; Приложение № 2: 186–192.
7. Schatz BS, Karavokiros KT, Taeubel MA et al. Comparison of cefprozil, cftpodoximi proxetil, loracarbef, cefixime and ceftibuten. *Ann. Pharmacoter*. 1996; 30: 258–268.
8. Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*. 2008; 10(3): 189–201.
9. Тихомирова О.В., Ныrkova О.И., Кветная А.С., Железова Л.И. Опыт использования пероральной формы цефалоспоринов III поколения в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей. *Рус. мед. журнал*. 2007; 15 (1): 31–34.
10. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371 (9621): 1364–1374.
11. Мальцев С.В., Сафина А.И., Галеева А.В. Современные подходы к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей и подростков. *Педиатрия*. 2007; 86 (6): 51–59.
12. Коровина Н.А. и др. Протокол диагностики и лечения пиелонефритов у детей. 4-е изд. М., изд-во, 2003.
13. Рафальский В.В. и др. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. *Леч. врач*. 2008; 8: 23–25.
14. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом. *Педиатрия*. 2008; 87 (1): 133–138.
15. Jacob Amir, Liora Harel, Tal Eiditz-Marcus, Ltzhars Varsano. Comparative evaluation of Cefixime versus Amoxicillin-clavulanate following Ceftriaxone therapy of pneumonia. *Clinical Pediatrics*. 1996; 35(12): 629–633.
16. Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2007; 1: 30–32.
17. Bulesteix J et al. Cefixime versus amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis-media in children. *Medicine et maladies infectieuses*. 1996; 26: 125–132.