

А.С. Киреева, В.А. Доровских, Т.В. Заболотских, А.П. Серга

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОСФОМИЦИНА В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8-(4116)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск

Ступенчатая терапия (sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy) — двухэтапное применение антибактериальных препаратов с переходом с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антибактериального препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости и сокращению срока стационарного лечения при сохранении его высокой клинической эффективности. Имеется опыт ступенчатой терапии при пневмонии, септицемии, инфекции кожи и др. [1, 2, 5, 6]. Критериями перевода больного на пероральный антибиотик являются: температура тела выше 38°C в течение 24-48 ч, тенденция к нормализации клинического анализа крови, улучшение/стабилизация клинической картины, возможность перорального приема пищи и жидкости, отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ, известная чувствительность возбудителя к антибиотикам, достаточная биодоступность антибиотика [1].

Антибиотик фосфомицин (изначально — фосфономинин), (-)-(1R,2S)-(1,2-эпоксипропил) — фосфоновая кислота, продукт жизнедеятельности культуры *Streptomyces fradie* [2]. Бактерицидное действие фосфомицина основано на ингибировании синтеза пептидогликанов клеточной стенки бактерий и нарушении адгезии бактерий к уроэпителию. Доказаны эффективность, безопасность и исключительно хорошая переносимость препарата у детей, беременных женщин, пожилых с острыми и хроническими заболеваниями мочевой системы. Фосфомицин высокоактивен в отношении важнейших уропатогенов: *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P.mirabilis*, *P.aeruginosa*, *E.faecalis* и др., в том числе штаммов, устойчивых к другим антибиотикам. Парентеральные формы используются, в основном, для терапии осложненных острых и хронических инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), а также при невозможности перорального приема. Клинический и бактериологический успех терапии фосфомицином ИМВП достигается в 76,6-99% случаев. К тому же уровень резистентности к фосфомицину существенно не изменился по сравнению с такими антибиотиками, как аминогликозиды, ко-тримоксазол и норфлоксацин.

Цель исследования — сравнение эффективности ступенчатой терапии фосфомицином и цефалоспорином в лечении ИМВП у детей.

Материалы и методы

В исследование включено 56 пациентов с ИМВП. В 1 группу вошли 26 детей, которые получали фосфомицин парентерально 4-6 дн., далее перорально 1-2 г в сут в течение 3 дн. Применялись урофосфабол (ABOLmed,

Резюме

Проведен сравнительный анализ клинической и фармакоэкономической эффективности ступенчатой терапии фосфомицином и цефалоспорином III поколения инфекций мочевыводящих путей у детей. Установлено, что правильно применяемая ступенчатая терапия не уступает по эффективности парентеральному лечению. Ступенчатая терапия инфекций мочевыводящих путей фосфомицином экономически более целесообразна, стоимость ее на 31% ниже стоимости курса лечения цефалоспорином.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, фосфомицин, дети.

A.S. Kireeva, V.A. Dorovskikh,
T.V. Zabolotskih, A.P. Serga

EFFECTIVENESS OF FOSFOMYCIN SEQUENTIAL THERAPY FOR URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The comparative analysis of clinical and pharmacological efficiency of fosfomycin and cephalosporins of III generations sequential therapy for urinary tract infections in children was conducted. It was determined that correctly applied sequential therapy is not less efficient than parenteral treatment. Sequential therapy for urinary tract infections with fosfomycin is economically more expedient, its cost 31% below the cost of cephalosporins therapy.

Key words: urinary tract infections, fosfomycin, children.

Россия), монурал (Zambon Group, Швейцария). В данной группе было 4 (15,3%) мальчика и 22 (84,7%) девочки. Средний возраст пациентов составил 13,8 лет. Среди пациентов этой группы у 16 (61,5%) чел. диагностирован острый пиелонефрит, у 6 (23,1%) — обострение хронического пиелонефрита, у 2 (7,7%) — хронический цистит, у 2 (7,7%) — ИМВГТ. Хронический пиелонефрит развился на фоне врожденных аномалий почек у 4 (66,7%) детей, пузырно-мочеточникового рефлюкса — у 2 (33,3%) пациентов. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 8,3 дн., средняя длительность пребывания в стационаре — 9,8 дн.

Вторую группу составили 27 детей, получавших в качестве стартовой терапии цефтриаксон парентерально 50 мг/кг в сут в течение 5-6 дн., в дальнейшем цефиксим 8 мг/кг в сут перорально 3-5 дн. Применялись медаксон (Ме-докеми, Кипр), цефтриабол (ABOLmed, Россия), супракс

**Сравнительная характеристика
клинико-фармакоэкономических показателей
при лечении ИМВП у детей**

Показатель	Урофосфабол (фосфомицин), ABOLmed с переходом на монурал (фосфомицин)	Цефтриаксон с переходом на цефиксим
Среднесуточная доза антибиотика, вводимого парентерально	2,5 г	2,9 г
Средняя продолжительность антибактериальной терапии	5,4 сут парентерально; 2,9 сут перорально	6,1 сут парентерально 3,4; сут перорально
Стоимость 1 флакона (1 г) антибиотика, вводимого парентерально	99,0*	139,0*
Стоимость парентерального курса антибактериальной терапии (руб.)	1348,65	2458,91
Стоимость 1 сут применения перорального антибиотика (руб.)	189,95	80,3
Стоимость перорального курса антибактериальной терапии (руб.)	550,85	273,02
Курсовая стоимость (руб.)	1899,5	2731,93

Примечание. * — средняя стоимость препаратов приведена на 01.01.2010 г.

(«Гедеон Рихтер», Германия). Среди обследованных больных было 2 (7,4%) мальчика и 25 (92,6%) девочек. Средний возраст пациентов составил 11,7 лет. У 17 (62,9%) детей диагностирован острый пиелонефрит, у 8 (29,7%) — обострение хронического пиелонефрита, у 2 (7,4%) пациентов — хронический цистит. Основой для развития хронического пиелонефрита послужили: у 2 (25%) детей — пузырно-мочеточниковые рефлюксы, у 2 (25%) — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, у 4 (50%) детей — врожденные аномалии развития. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 9,5 сут, средняя длительность пребывания в стационаре — 11,1 дн.

Антибиотики назначались после взятия посева мочи на патогенную микрофлору. Выделенную микрофлору тестировали на чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом. Микрофлору исследовали до и после курса антибактериальной терапии. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических и параклинических данных. При проведении фармакоэкономического анализа результатов лечения урофосфаболом использовался анализ минимизации затрат. Измерение исходов выражалось в разности затрат на лечение ИМВП фосфомицином и цефалоспоринами, длительностью антибактериальной терапии и госпитализации. Стоимость лекарственных средств рассчитывалась с учетом среднесуточных дозировок.

Результаты и обсуждение

Диагностически значимая бактериурия в 1 группе выявлена у 17 (65,3%) пациентов: у 11 (64,6%) — *E. coli*, у 2 (11,8%) — *Klebsiella*, у 2 (11,8%) — *Enterobacter*, у 2 (11,8%) — *Burkholderia cerasia*. Выделенная микрофлора тестирована на чувствительность к фосфомицину в 15 (57,6%) положительных посевах, чувствительность определена в 14 (93,3%) случаях, резистентность — в 1

(6,7%) случае, однако у данного пациента был получен клинический эффект от применения препарата. Контрольные посевы мочи после проведенного курса лечения выполнены у 23 больных, микрофлора не выделена. Положительный эффект от терапии заключался в улучшении общего состояния, купировании болевого синдрома, дизурии, нормализации температуры тела, гемограммы, санации мочи. С фебрильной температурой ИМВП протекала у 23 (88,4%) пациентов. Нормализация температуры тела у пациентов данной группы достигнута через 3,1 дн. Полная санация мочи отмечена у 26 (100%) пациентов: у половины пациентов на 4 сут антибактериальной терапии, у 30,7% — на 5 сут, у 19,2% — на 6 сут. После нормализации клинических и лабораторных показателей антибактериальная терапия продолжалась еще в течение 3 дн. Смена антибактериальной терапии произведена только у одного пациента из-за аллергической реакции на препарат.

Во 2 группе диагностически значимая бактериурия выявлена у 21 (77,7%) ребенка. Микробиологические исследования показали, что у 18 (85,6%) больных до начала лечения в посевах мочи выявлялась *E. coli*, у 1 (4,8%) — *Citrobacter*, у 1 (4,8%) — *Pseudomonas*, у 1 (4,8%) — *Klebsiella*. По окончании антибактериальной терапии контроль посева мочи выявил в 2 (9,5%) случаях диагностический титр *E.coli* и в 2 (9,5%) случаях — смену возбудителя. У 21 (77,7%) ИМВП протекала с фебрильной температурой, нормализация которой наступила в среднем через 4 дн. Полная санация мочи отмечена у 23 (85,2%) детей. В отличие от детей 1 группы, только у 11,1% санация мочи наступила на 4 сут антибактериальной терапии, у 18,5% — на 5 сут и у половины детей — на 6 сут, что обусловило более длительное применение антибиотиков. У 4 (14,8%) пациентов полной санации мочи к 8 дн. достигнуто не было, что потребовало смены антибиотика.

Расчет минимизации затрат производился по формуле:

$$CMA (cost-minimization analysis) = DC_1 - DC_2,$$

где DC_1 — прямые затраты при использовании фосфомицина, DC_2 — прямые затраты при использовании терапии цефалоспоринами.

$CMA = 2731,93 - 1899,5 = 832,43$ руб. Расчеты показали, что антибактериальная терапия ИМВП, проводимая фосфомицином, позволяет экономить 832,43 руб. на одного больного по сравнению с терапией цефалоспоринами. Кроме того, средняя длительность пребывания в стационаре в случае лечения урофосфаболом меньше на 1,2 к/дн., что также позволяет оптимизировать лечение с позиции фармакоэкономики (таблица).

Выводы

Ступенчатая антибактериальная терапия может обеспечить эффективное лечение инфекций мочевыводящих путей. При этом использование фосфомицина экономически более целесообразно, стоимость лечения на 31% ниже стоимости курса лечения цефалоспоринами. Правильно применяемая ступенчатая терапия не уступает по эффективности парентеральному лечению. Стоимость лечения снижается за счет сокращения сроков лечения, а также вследствие различной цены па парентеральные и таблетированные препараты, уменьшения расхода шприцев, капельниц, стерильных растворов. Снижаются затраты рабочего времени персонала на выполнение назначений.

Таким образом, ступенчатая терапия является режимом антибактериальной терапии, обеспечивающим преимущество как для пациента, так и стационара.

Л и т е р а т у р а

1. Буданов С.В. Ступенчатая антибиотикотерапия инфекций // Клинический вестник. - 1996. - №4. - С. 20-22.
2. Муконин А.А., Идрисова Е.М. и др. Фосфомицин: спектр активности, фармакологические свойства и опыт клинического применения: информ. пос. для врачей. - М., 2006. - 52 с.
3. Сергеева Т.В., Комарова О.В. Инфекция мочевыводящих путей у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2002. - Т.1. - С.49-53.
4. Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита // РМЖ. - 2003. - Т. 11. - С. 18
5. Страчунский Л.С., Шевелев А.Н. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей // Детский доктор. - 2000. - № 5. - С. 32-33.

6. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Рациональный выбор антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей: рук-во по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии // Нефрология. - М.: Медпрактика, 2003. - Т. 3. - 436 с.

Координаты для связи с авторами: Киреева Алла Сергеевна — зав. отделением нефрологии Амурской областной детской клинической больницы, заоч. аспирант кафедры педиатрии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-88-57, e-mail: kireevaas@mail.ru; Доровских Владимир Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, ректор АГМА, тел.: 8-(4162)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru; Заболотских Татьяна Владимировна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-10-74, e-mail: agma@amur.ru; Серга Ася Петровна — канд. мед. наук, зам. гл. врача по лечебной работе Амурской областной детской клинической больницы, тел.: 8-(4162)-44-99-69, e-mail: sergaAP@aodkb.ru.



УДК 612.61 - 06 - 053.6

О.А. Генова^{1,2}, Е.В. Ракицкая^{1,2}, Р.В. Учакина², В.К. Козлов^{2,1}

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С МАРКЕРАМИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93;
Институт охраны материнства и детства СО РАМН²,
680022, ул. Воронежская, 49, корп.1, тел.: 8(4212)-98-05-91, г. Хабаровск

Интерес медицинской общественности к изучению недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на современном этапе подтверждается большим количеством тематических исследований [1, 6, 13]. Актуальность проблемы продиктована широкой распространенностью в популяции и преимущественно наследственным генезом данной патологии, полисистемностью поражения, прогрессирующим характером течения, сопутствующей соматической патологией, высокой инвалидизацией, потерей трудовых ресурсов [5, 7]. Современная диагностика НДСТ базируется преимущественно на оценке внешних и висцерально-локомоторных фенотипических маркеров [1]. С возрастом ребенка увеличивается количество фенотипических маркеров НДСТ, достигая максимума в подростковом возрасте [1, 6, 13], что обусловлено гетерохронией ростовых процессов, мобильностью вегетативного обеспечения, возрастающими нагрузками на фоне несовершенства соединительно-тканых структур.

Напряженность пубертатных нейроэндокринных регуляторных механизмов, наличие неполноценности со-

единительной ткани может являться серьезным фактором риска нарушения гормональной регуляции [13]. Исследования данной проблемы немногочисленны и касаются преимущественно взрослого населения [2, 3, 9, 11]. У детей тематические исследования представлены единичными работами: сообщается о дисфункции половой системы и низких концентрациях эстрогенов и тестостерона у девушек с НДСТ [9, 10]. Комплексных исследований по оценке состояния репродуктивной системы у подростков с НДСТ в доступной литературе не найдено.

Цель работы — изучить состояния репродуктивной системы у подростков с признаками НДСТ в зависимости от степени тяжести диспластических изменений.

Материалы и методы

В клинике НИИ охраны материнства и детства обследован 221 подросток с маркерами НДСТ в возрасте 10-17 лет, из них 51% девочек и 49% мальчиков. Критериями включения в исследуемую группу явились: сегрегация фенотипических маркеров НДСТ в родословной, наличие внешних марке-