

Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>, А.П. Брейль<sup>2</sup>, Т.И. Сафонова<sup>2</sup>, С.Г. Юровский<sup>2</sup><sup>1</sup> Омская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница, Омск

# Клиническая и фармакоэкономическая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ — ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ УВЕЛИЧИЛОСЬ КОЛИЧЕСТВО РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ И УХУДШАЕТ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НЕ ТОЛЬКО ОТРАЖАЮТ ТЯЖЕСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, НО ТАКЖЕ ПОМОГАЮТ ВЫБРАТЬ РЕЖИМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТАМ — ВЫСОКОАКТИВНЫЙ АНТИСИНЕГНОЙНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МУКОВИСЦИДОЗ, ДЕТИ, ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТАМ.

## Контактная информация:

Павлинова Елена Борисовна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры детских болезней № 1  
Омской государственной медицинской  
академии

Адрес: 644100, Омск,  
ул. Ленина, д. 12,

тел. (3812) 36-28-35

Статья поступила 05.06.2006 г.,

принята к печати 25.09.2006 г.

Данная статья продолжает серию публикаций по проблеме муковисцидоза у детей — болезни, скрининг которой у новорождённых начат в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье»

Муковисцидоз (МВ) — частая наследственная патология, обусловленная мутацией и характеризующаяся клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением, неблагоприятным прогнозом. По данным Медико-генетического научного центра РАМН, распространённость МВ в России составляет 1 случай на 12 000 новорождённых. При МВ поражаются экзокринные железы в жизненно важных органах и системах. Железы слизистой оболочки, выстилающей дыхательные пути, вырабатывают большое количество вязкого секрета, скапливающегося в просвете бронхов, что приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В результате инфицирования патогенной микрофлорой, слизистый секрет замещается гнойным, развивается бактериальное воспаление. В условиях мукостаза и обструкции в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [1].

В Центре МВ, функционирующего на базе Областной детской больницы Омска, на диспансерном наблюдении находится 21 ребёнок в возрасте до 18 лет. Среди наших пациентов преобладает смешанная лёгочно-кишечная форма МВ. Как правило, у таких больных доминирующее значение приобретает поражение бронхолёгочной системы и прогноз заболевания прежде всего определяется наличием хронической колонизации дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2]. Этот микроорганизм относится к условно-патогенным, его эрадикацию у больных МВ удаётся достичь очень редко и она бывает кратковременной. Поэтому очень важно проводить рациональную антибактериальную терапию, способствующую снижению степени обсеменения бронхиального дерева синегнойной палочкой и, следовательно, уменьшению активности воспалительного процесса. В последние годы на фармацевтическом рынке появился ряд новых антисинегнойных антибиотиков, в том числе цефоперазон + сульбактам (Сульперазон) (Pfizer, Германия).

Этот препарат представляет собой уникальную комбинацию цефалоспоринов III поколения цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. В настоящее время это единственный защищённый цефалоспорин. Цефоперазон действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки

Ye.B. Pavlinova<sup>1</sup>, A.P. Breyll<sup>2</sup>, T.I. Safonova<sup>2</sup>,  
S.G. Yurovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical Academy

<sup>2</sup> Regional Children's Hospital, Omsk

**Clinical and pharmacoeconomical efficiency of cefoperazone + sulbactam in children, suffering from cystic fibrosis**

RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS, SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS (CF) IS ONE OF THE URGENT PROBLEMS IN PULMONOLOGY. IN RECENT YEARS, THERE HAS BEEN AN INCREASE OF RESISTANT STRAINS OF MICROORGANISMS, WHICH CONTRIBUTES TO ADVANCE OF PULMONARY TISSUE DAMAGE AND WORSENS THE FORECAST OF A DISEASE. RESULTS OF BACTERIAL RESEARCH AMONG PATIENTS, SUFFERING FROM CF, NOT ONLY REFLECT THE GRAVITY OF A PATHOLOGICAL PROCESS, BUT ALSO HELP THE DOCTORS CHOOSE THE REGIME OF ANTIBACTERIAL THERAPY. CEFOPERAZONE + SULBACTAM IS A HIGHLY ACTIVE ANTIPSEUDOMONAL MEDICATION, WHICH IS EFFECTIVE IN TREATMENT OF CHILDREN, SUFFERING FROM CF.

**KEY WORDS:** CYSTIC FIBROSIS, CHILDREN, CEFOPERAZONE + SULBACTAM.

микроорганизма. Сульбактам образует необратимую связь с β-лактамазой, что приводит к гидролизу образовавшегося комплекса и позволяет цефоперазону достичь своей мишени в бактериальной клетке. Цефоперазон + сульбактам — антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Добавление сульбактама значительно расширяет антимикробный спектр в отношении штаммов, резистентных к цефоперазону, включая *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* [3].

Для лечения больных МВ, имеющих хроническую синегнойную инфекцию, с 2003 г. мы наиболее часто применяем комбинацию Сульперазона с аминогликозидным антибиотиком тобрамицином, учитывая высокую антисинегнойную активность этих препаратов, тогда как ранее фактически всем больным назначался цефтриаксон (Цефтриаксон, Протекс Биосистемс Pvt ЛТД, Индия) в комбинации с тем же аминогликозидом.

Цель нашего исследования заключалась в исследовании микрофлоры бронхиального секрета и её резистентности к антибиотикам у детей Омска, страдающих МВ, а также в анализе клинической и фармакоэкономической эффективности цефоперазона + сульбактама при лечении обострения бронхолегочного процесса у этих пациентов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты 226 бактериологических исследований мокроты у 21 ребёнка со смешанной формой МВ, проводившихся в 2000–2005 гг. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агаре с использованием дисков [4]. 12 детям с обострением хронического слизисто-гнояного бронхита был проведён 21 курс комбинированной антибактериальной терапии цефоперазоном + сульбактамом и тобрамицином (I группа). 9 детям с той же клинической симптоматикой было проведено 19 курсов альтернативной антибактериальной терапии цефтриаксоном и тобрамицином (II группа). Цефоперазон + сульбактам вводили внутривенно капельно в дозе 50 мг/кг в сут (в 2 введения). Цефтриаксон также вводили внутривенно капельно в дозе 50 мг/кг в сут (в 1 введение). Тобрамицин (Бруламицин, АО «Фармацевтический завод Биогал», Венгрия) вводили ингаляционным путём с помощью компрессорного небулайзера 2 раза в сут по 80 мг. Продолжительность курса во всех случаях составила 21 день. Каких-либо побочных эффектов или непереносимости препаратов не зарегистрировано. Все дети получали также одинаковую ингаляционную муколитическую терапию.

**Таблица 1.** Частота выделения резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов из бронхиального секрета детей Омска, больных МВ (2003–2005 гг.), %

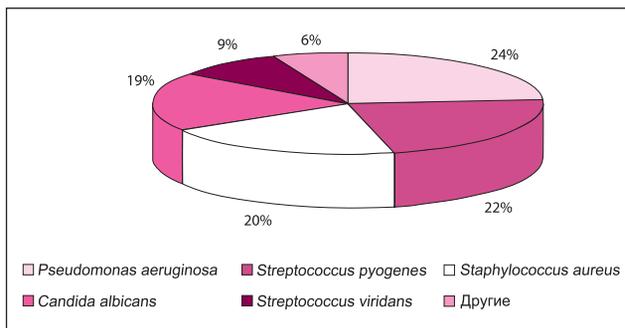
Возбудитель	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Streptococcus pyogenes</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005
Гентамицин	0	0	7,4	50	33,3	42,1	35,3	31,2	55,6
Амикацин	0	0	3,2	100	–	87,5	24,3	9,0	23,1
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	–	0	12,3	10	11,5
Ампициллин	81,8	100	–	28,6	50	0	93,8	100	100
Бензилпенициллин	100	100	96,4	85,7	66,7	72,7	100	–	100
Оксациллин	100	100	90,5	66,7	75	100	–	–	100
Линкомицин	0	0	3,2	0	7,1	18,5	–	–	100
Цефтриаксон	100	–	80	28,6	–	37,5	50	55,6	60,8
Цефоперазон	–	–	–	11,1	–	–	–	39,5	48,9
Цефоперазон + сульбактам	–	–	0	–	0	0	16,6	11,2	12,6

Статистическая обработка проводилась методами углового преобразования Фишера, непараметрическим критерием Вилкоксона для зависимых групп с помощью компьютерной программы «Biostat».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании мокроты чаще всего выявляли *Pseudomonas aeruginosa* (24%) (что объясняется тропностью данного возбудителя к изменённым полисахаридам эпителия дыхательных путей), а также *Streptococcus pyogenes* (22%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Candida albicans* (19%), *Streptococcus viridans* (9%). Реже обнаруживали *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. В течение 5 лет наблюдения состав микрофлоры нижних дыхательных путей у пациентов значительно не изменился (рис.).

**Рис.** Состав микрофлоры бронхиального секрета у детей с МВ



Количество резистентных штаммов синегнойной палочки составляло в среднем 56%, кокков — 30%. На 20% возросла устойчивость *P. aeruginosa* к гентамицину, на 40% — к полимиксину В. Данный возбудитель чувствителен к ципрофлоксацину, амикацину и цефоперазону + сульбактаму, тогда как его резистентность к цефтриаксону остаётся высокой. *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* остаются высокочувствительными к ципрофлоксацину, *Streptococcus viridans* — к линкомицину. В 2005 г. появились штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к аминогликозидам и линкозамидам, повысилась резистентность *Streptococcus pyogenes* к оксациллину, линкомицину, цефоперазону. *Streptococcus viridans* малочувствителен к аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Высокая резистентность микрофлоры к данным препаратам вероятно объясняется их преимущественным использованием в отделении в течение нескольких лет (табл. 1).

Полученные нами результаты убедительно показывают, что только постоянный бактериологический мониторинг позволяет разрабатывать рациональные схемы антибактериальной терапии у больных МВ.

Эффективность антибактериальных препаратов оценивали по динамике клинических симптомов, характеризующих обострение бронхолёгочного процесса: интенсивности кашля, количеству мокроты, изменению её цвета и консистенции, также учитывали степень обсеменения дыхательных путей синегнойной палочкой при бактериологическом исследовании бронхиального секрета (табл. 2).

Кашель становился редким к 8-му дню лечения в I группе и к 10-му дню — во II группе ( $p < 0,05$ ). Мокрота исчезала или отходила в небольшом количестве на 8-й день терапии в I группе, на 10-й день — во II группе. Консистенция мокроты изменялась до жидкой на 7-й день лечения в обеих группах, что, вероятно, свидетельствует в большей степени об адекватной муколитической, а не только антибактериальной терапии. Таким образом, динамика клинических симптомов на фоне проводимого лечения была значимо лучше в I группе. При этом в мокроте пациентов, которым вводили цефоперазон + сульбактам, в 1,5–2 раза уменьшилась степень обсеменения *Pseudomonas aeruginosa*, тогда как у больных, получавших цефтриаксон, степень обсеменения осталась прежней. Следовательно, цефоперазон + сульбактам обладает большей активностью по отношению к синегнойной палочке, чем незащищенный цефалоспориин III поколения цефтриаксон.

Достаточно часто в практической медицине сдерживающим фактором для назначения более эффективного антибиотика является его стоимость. Реальная стоимость антибиотикотерапии в условиях стационара зависит от цены самого препарата, пути его введения, вспомогательных оборудования и материалов, затраченного времени медицинского персонала, лабораторного контроля [5].

Мы провели анализ «затраты–эффективность» лечения обострений бронхолёгочного процесса у больных МВ цефоперазоном + сульбактамом по сравнению с цефтриаксоном. Учитывали следующие данные: кратность введения препарата, длительность курса лечения, затраты на процедуры и материал, занятость медицинского персонала. Стоимость введения тобрамицина мы не анализировали, так как она была одинаковой в обеих группах. Кратность введения цефоперазона + сульбактама составила 2 раза в сут, тогда как цефтриаксон назначали 1 раз в сут. Стоимость процедур включала цену материала, участие медицинского персонала (прежде всего затраченное время), количество процедур, стоимость курса лечения.

**Таблица 2.** Динамика клинических симптомов у больных МВ на фоне антибактериальной терапии

	I группа	II группа	Значение p
Уменьшение кашля, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (6–12)	9 (7–11)	0,02
Уменьшение количества мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (5–13)	10 (7–12)	0,02
Изменение цвета мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (5–12)	9 (7–14)	0,02
Изменение консистенции мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	7 (3–11)	7 (6–9)	0,06

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (методические рекомендации) — М., 2005. — 104 с.
- Мещеряков В.В., Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А. Бактериологический мониторинг бронхиального секрета у больных муковисцидозом // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
- Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжёлых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций // *Фарматека*. — 2004. — № 4. — С. 18–25.

При назначении цефоперазона + сульбактама стоимость процедур составила 217 руб., а при использовании цефтриаксона — 207,9 руб. Цефоперазон + сульбактам вводили в дозе 50 мг/кг в сут, на курс лечения одного больного было необходимо 1050 мг/кг. При цене 1 флакона 765 руб. курсовая стоимость лечения цефоперазоном + сульбактамом составила 803 руб. на 1 кг. Цефтриаксон назначали в дозе 80 мг/кг в сут, следовательно на курс было необходимо 1680 мг/кг. При цене 1 флакона 105,1 руб., курсовая стоимость лечения цефтриаксоном составила 176 руб. на 1 кг (табл. 3).

**Таблица 3.** Сравнительная стоимость курса лечения цефоперазоном + сульбактамом и цефтриаксоном одного больного МВ

Препарат	Цефоперазон + сульбактам	Цефтриаксон
Стоимость препарата на курс лечения, руб	16000	3520
Стоимость материала, руб	1318	989
Стоимость услуг персонала, руб	277	208
Итого, руб	17595	4717

Таким образом, как показали расчёты, средняя стоимость лечения Сульперазоном значительно превышает стоимость курса лечения Цефтриаксоном. Однако, в соответствии с полученными результатами, пациентам с хронической колонизацией синегнойной палочкой предпочтительнее введение Сульперазона, т.к. антибактериальная активность Цефтриаксона в отношении данного микроорганизма крайне низкая и его назначение малоэффективно.

#### ВЫВОДЫ

- Микрофлора бронхиального секрета детей Омска, больных МВ, в течение последних 5 лет представлена преимущественно *Pseudomonas aeruginosa*.
- Для выбора адекватного режима антибактериальной терапии больным МВ необходим постоянный бактериологический мониторинг мокроты с учётом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
- При оценке динамики клинических симптомов обострения бронхолёгочного процесса у детей с МВ установлено, что цефоперазон + сульбактам более активен в отношении синегнойной палочки, чем незащищенные цефалоспорины III поколения.
- Несмотря на относительно низкую стоимость лечения препаратом Цефтриаксон, его клиническая и антимикробная эффективность значительно ниже, чем у Сульперазона.

- Ericsson H.M., Sherris J.C. Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study // *Acta. Path. Microbiol. Scand.* — 1996. — 217 p.
- Медведев А.И., Ключников С.О., Красников А. Принципы фармакоэкономических исследований в педиатрии / *Лекции по педиатрии РГМУ*. — М., 2005.