

Майкл Дж. Смит, доктор медицины, магистр клинической эпидемиологии, отдел детских инфекционных заболеваний, Университет Дьюка, г. Дарем, США

# Макролиды и внебольничная пневмония у детей: пришло время изменить парадигму?

**Азитромицин – один из наиболее часто используемых в педиатрической практике антибиотиков. Так, в 2013 г. он был выписан 12,2 миллионным амбулаторным пациентам в США, что составило почти 20% всех назначений антибиотиков детям в условиях амбулаторной практики (K.E. Fleming-Dutra et al., 2013). Вместе с тем зачастую азитромицин используется ненадлежащим образом. Это прежде всего касается клинических ситуаций, в которых было бы вполне достаточно назначения антибактериального препарата с более узким спектром действия, а также тех случаев, в которых вообще нет необходимости в проведении антибиотикотерапии. Одним из основных показаний к назначению азитромицина детям является внебольничная пневмония (ВП). Показано, что около 1/3 детей, госпитализированных с этим диагнозом, получают лечение макролидами (R.K. Ross et al., 2014). И хотя терапия макролидами предусмотрена современными стандартами лечения педиатрических пациентов с ВП, результаты исследования Williams и соавт. (2017), которые уже опубликованы онлайн в последнем выпуске журнала JAMA Pediatrics, ставят под вопрос целесообразность такой практики.**

Сегодня макролиды весьма широко используются для лечения ВП. В первую очередь, это связано с тем, что антибактериальные препараты этого класса обладают активностью *in vitro* в отношении двух наиболее частых возбудителей атипичной пневмонии – *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В руководстве по ведению младенцев и детей старше 3 мес с ВП, изданном американским Обществом детских инфекционных заболеваний (Pediatric Infectious Diseases Society) и Обществом инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America), назначение макролидов рекомендуется у тех «госпитализированных детей, у которых *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* являются значимыми этиологическими факторами» (J.S. Bradley et al., 2011). Однако это – слабая рекомендация, которая поддерживается доказательствами только умеренного качества. В двух недавно завершённых независимых систематических обзорах не выявлено достаточных доказательств для того, чтобы сделать какие-либо значимые выводы в отношении эффективности макролидов у детей с микоплазменной пневмонией (E. Biondi et al., 2014; S.J. Gardiner et al., 2015). Тем не менее в настоящее время макролиды по-прежнему входят в стандарты лечения детей с ВП.

Результаты двух крупных ретроспективных исследований, которые базировались на оценке административных заявок на оплату медицинской помощи, поддерживают использования макролидов у детей с ВП. В своем исследовании L. Ambroggio и соавт. (2012) использовали данные Педиатрической системы медицинской информации (Pediatric Health Information System) для сравнения длительности пребывания в стационаре (ДПС) в когорте детей с ВП. В выполненных ими скорректированных анализах было продемонстрировано уменьшение ДПС на 20% у детей, которые получали комбинированную терапию β-лактамом

и макролидом по сравнению с монотерапией β-лактамом, однако это преимущество имело место только в подгруппе детей старше 5 лет. J.K. Leuenaag и соавт. (2014) использовали для оценки ДПС и стоимости лечения в аналогичной когорте детей с ВП другую базу данных – Perspective Data Warehouse. При проведении скорректированных анализов авторы этого исследования выявили уменьшение ДПС на 5% у детей в возрасте 5-17 лет, которые получали комбинированную терапию по сравнению с монотерапией цефтриаксоном. Таким образом, добавление макролидов к ампициллину или цефтриаксону, по-видимому, уменьшало ДПС детей школьного возраста.

Немногом позже S. Jain и соавт. (2015), напротив, проанализировали данные проспективного исследования EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community). Это оригинальное клиническое исследование проводилось в 3 детских больницах США в период с 2010 г. по 2012 г. и в целом включало 2358 участников. Текущий анализ его результатов включает только тех детей, которые получали монотерапию β-лактамом (n=1019) либо комбинированную терапию β-лактамом и макролидом (n=399) в течение первых 2 суток госпитализации. Дети, которые получали другие антибиотики (n=569) или вообще не получали (n=371) антибиотики во время пребывания в стационаре, были исключены из данного анализа. Авторы выполнили несколько временных анализов с использованием ДПС (в часах) в качестве основной конечной точки, представляющей интерес. В результате ими не было выявлено значимых различий в ДПС между группами в основной модели регрессии Кокса или во вторичных моделях. Более того, не было выявлено каких-либо различий между двумя группами в ходе подгруппового анализа у педиатрических пациентов, которые наиболее вероятно могли бы получить пользу

от терапии макролидами, то есть у детей старше 5 лет (n=406) и у детей с атипичной бактериальной инфекцией, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (n=125).

В чем же отличия между этими тремя исследованиями? Вероятно, наиболее весомым преимуществом работы Williams и соавт. (2017) является доступность проспективной клинической информации, собранной в исследовании EPIC. Это позволило получить важные ковариаты, которые не распознаются при анализе административных данных. В исследовании EPIC для включения данных пациентов в анализ требовались рентгенологические доказательства пневмонии, а не просто набор определенных административных кодов. Кроме того, в исследовании EPIC были доступны фактические лабораторные результаты, а не просто учетные шифры для оплаты того или иного лабораторного тестирования; также в нем регистрировались основные показатели жизнедеятельности и результаты физического обследования, что позволило дать более точное определение степени тяжести заболевания. Другое ключевое отличие исследования EPIC состоит в том, что у всех участвовавших в нем детей выполнялось тщательно запроотоколированное микробиологическое исследование. Эти результаты не раскрывались лечащим врачам в режиме реального времени и, следовательно, не могли повлиять на назначение антибиотика. Однако тот факт, что 70% обследованных детей имели положительный результат тестирования на респираторные вирусы, предоставляет наиболее вероятное объяснение основного результата этого исследования и дает возможность предположить, что антибиотики могут быть не так уж необходимы большинству детей, поступивших в больницу с рентгенологически подтвержденным диагнозом пневмонии. К сожалению, в этом исследовании не было

группы плацебо, хотя в последующем будет интересно узнать, каковы были исходы у тех детей с пневмонией, которые не получали антибиотикотерапию (n=371).

Хотя сравнение этих исследований немного напоминает сравнение яблок с апельсинами, в исследовании EPIC должно было бы наблюдаться значимое преимущество азитромицина, если бы оно существовало. Вполне возможно, что данные более крупного проспективного исследования смогли бы выявить различия между монотерапией и комбинированной антибиотикотерапией, особенно если в него было бы включено больше детей старших возрастных групп, которые представляют группу риска развития «истинных» атипичных бактериальных инфекций. Тем не менее сегодня трудно игнорировать тот факт, что в исследовании EPIC не было обнаружено какого-либо преимущества комбинированной антибиотикотерапии у 125 детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией и положительным результатом микробиологического исследования на наличие атипичных бактерий. Следуя этой логике, большинство детей с клиническим диагнозом пневмонии (при ведении многих из которых врач не располагает ни данными рентгенологического обследования, ни результатами микробиологического исследования) вряд ли получат пользу от комбинированной антибиотикотерапии и в случае ее назначения лишь будут подвергаться необоснованному риску развития нежелательных эффектов.

Это не означает, что следует полностью избегать назначения макролидов – существуют четко определенные клинические ситуации, в которых они необходимы. Но к рутинному назначению азитромицина при ВП все же следует подходить со здоровым скептицизмом. Выбирая из нескольких вариантов ответов на аттестации, я по-прежнему выберу комбинированную терапию для лечения ВП у детей школьного возраста. Однако результаты исследования, проведенного Williams и соавт. (2017), заставляют меня задаться вопросом о том, действительно ли она является наилучшим выбором для детей.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Smith M.J. Macrolides and Pediatric Community-Acquired Pneumonia – Time for a Paradigm Shift? JAMA Pediatrics, Published online October 30, 2017.

Перевела с англ. Елена Терещенко



## Краткая справка об исследовании D.J. Williams и соавт. (2017)

### Эффективность монотерапии β-лактамами в сравнении с комбинированной терапией с включением макролидов у детей, госпитализированных с пневмонией

Монотерапия β-лактамом и комбинированная терапия β-лактамом и макролидом являются наиболее распространенными в настоящее время стратегиями эмпирического лечения детей, госпитализированных с пневмонией. Вместе с тем изучению сравнительной эффективности этих двух подходов к лечению было посвящено незначительное количество исследований.

#### Цель

Сравнить эффективность монотерапии β-лактамами с эффективностью комбинированной терапии β-лактамом и макролидом в когорте детей, госпитализированных с пневмонией.

#### Дизайн, условия и участники

Были проанализированы данные многоцентрового проспективного популяционного исследования EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community Study) по оценке случаев госпитализации детей с внебольничной пневмонией, которое проводилось в период с 1 января 2010 г. по 30 июня 2012 г. в 3 детских больницах в г. Нэшвилл (штат Теннесси), г. Мемфис (штат Теннесси) и г. Солт-Лейк-Сити (штат Юта). В него были включены все дети (в возрасте до 18 лет), которые в этот период были госпитализированы с рентгенологически подтвержденным диагнозом «пневмония» и получали монотерапию β-лактамом либо комбинированную терапию β-лактамом и макролидом. Анализ данных был завершён в апреле 2017 г.

#### Основные исходы и критерии оценки

В качестве референтной была выбрана монотерапия β-лактамом, подразумевавшая исключительное применение перорального или парентерального цефалоспорино II или III поколения, пенициллина, ампициллина, ампициллина-сульбактама, амоксициллина либо амоксициллина клавуланата. Комбинированная терапия β-лактамом в сочетании с пероральным или парентеральным макролидом (азитромицином либо кларитромицином) выступала в качестве группы сравнения. С использованием метода многофакторной пропорциональной регрессии рисков Кокса моделировалась ассоциация между этими подходами и длительностью пребывания пациентов в стационаре. Ковариаты включали демографические, клинические и рентгенологические характеристики. Затем была также оценена длительность пребывания в стационаре в когорте пациентов, подобранной по показателю вероятности назначения комбинированной терапии. Для оценки вторичных исходов в неподобранной когорте (включая поступление в отделение интенсивной терапии, повторные госпитализации и сообщение о выздоровлении в период последующего наблюдения) использовался метод логистической регрессии.

#### Результаты

В исследование было включено 1418 детей (693 девочки и 725 мальчиков), медиана возраста которых составляла 27 мес (межквартильный размах – 12-69 мес). Эта когорта составляла

60,1% из 2358 детей, которые были включены в исследование EPIC и имели рентгенологически подтвержденную пневмонию в течение исследуемого периода; 1019 (71,9%) из них получали монотерапию β-лактамом, а 399 (28,1%) – комбинированную терапию β-лактамом и макролидом. В неподобранной когорте не было выявлено статистически значимого различия в длительности пребывания в стационаре между детьми, получавшими монотерапию β-лактамом, и теми, кто получал комбинированную антибиотикотерапию (медиана – 55 ч в сравнении с 59 ч; скорректированный относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01). Аналогичные результаты были продемонстрированы в когорте, подобранной по вероятности назначения комбинированного лечения (n=560, 39,5%). Также между двумя группами лечения не было выявлено значимых различий по вторичным исходам.

#### Выводы и значимость

У детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия с включением макролидного антибиотика не приносила какой-либо дополнительной пользы в сравнении с монотерапией β-лактамами. Результаты данного исследования поднимают вопрос о целесообразности рутинного эмпирического применения комбинированной антибиотикотерапии с включением макролидов в этой популяции пациентов.

Williams D.J. et al., JAMA Pediatr. 2017 Oct 30 [Epub ahead of print].

# ЗІННАТ

оригінальний цефуроксим аксетил

антибіотик-  
ПРОЛІКИ<sup>2</sup>

**Має високу клінічну ефективність при лікуванні респіраторних інфекцій, зокрема тонзилофарингіту і гострого бактеріального бронхіту<sup>1</sup>**

▶ Тонзилофарингіт	97%
▶ Гострий бактеріальний бронхіт	94%
▶ Негоспітальна пневмонія	92%
▶ Синусит	89%
▶ Гострий середній отит	93%



**Виготовлено в Барнард Кастл, Велика Британія<sup>2</sup> – центральне виробництво цефалоспоринів ГСК, що поставляє Зіннат для більшості країн світу, і України у т.ч.**

**Інформація щодо профілю переносимості препарату Зіннат:** експериментальних доказів ембріопатичної або тератогенної дії цефуроксиму аксетилу немає, але, як і при застосуванні інших ліків, треба з обережністю призначати його в перші місяці вагітності. Цефуроксим проникає у грудне молоко, тому у період годування груддю препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування цефуроксиму (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту Candida. Протипоказаний пацієнтам з іперчутливістю до цефалоспоринових антибіотиків.

**Склад:** 1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 125 мг, 250 мг або 500 мг; 1 флакон містить гранули для приготування 100 мл (125 мг/5 мл) суспензії. **Показання:** лікування інфекцій дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, гонореї, ранніх проявів хвороби Лайма. **Спосіб застосування і дози:** дорослі 250 мг двічі на день при більшості інфекцій, 125 мг двічі на день при інфекціях сечовивідних шляхів, 250 мг двічі на день для лікування пієлонефриту, 500 мг двічі на день при тяжких інфекціях. **Побічна дія** виражена помірно та має в основному зворотній характер: надмірний ріст Candida, еозинофілія, позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості – шкірний висип, кропив'янка, свербіж, медикаментозна лихоманка, сироваткова хвороба, анафілаксія; головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі, блювоту; псевдомембранозний коліт, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит; поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу і перитонеального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамі антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігалась реакція Яриша-Герксгеймера, яка проходить без лікування. **Вагітність та лактація:** з обережністю призначається в перші місяці вагітності; цефуроксим виділяється з молоком матері, матері, що годують груддю повинні застосовувати його з обережністю.

Перед застосуванням слід ознайомитися з повною інструкцією до препарату Зіннат.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Р.С. МОЗ України №UA/5509/02/01, №UA/5509/02/02, №UA/5509/01/01, №UA/5509/01/02, №UA/11807/01/01, №UA/11807/01/02, №UA/5509/02/03 від 31.10.2016.

Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксосмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або по e-mail oax70065@gsk.com.

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксосмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (050) 381-43-49 або по e-mail ua.complaints@gsk.com. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлаксосмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

1. Адаптовано з Lesley J. Scott et al. Cefuroxim axetil: an update review of its in the management of bacterial infections Drugs 2001;61 (10): 1455 - 1500.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Зіннат