

Антимикробная терапия пневмоний у детей: вопросы безопасности

По материалам V Украинской гастроэнтерологической недели, 19-21 сентября, г. Днепропетровск

Значение антибактериальных препаратов (АБП) в клинической практике, особенно в терапии тяжелых инфекций, трудно переоценить. Однако несоблюдение правил назначения указанных лекарственных средств ассоциируется с нежелательными побочными явлениями, наиболее частым из которых является антибиотикассоциированная диарея (ААД).



В рамках состоявшегося научного форума заведующий кафедрой педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Евгений Исаакович Юлиш рассказал о принципах рациональной антимикробной терапии (АМТ) пневмоний у детей и возможностях уменьшения риска возникновения ААД.

— По данным Всемирной организации здравоохранения, треть смертей детей в возрасте до 5 лет связана с острыми респираторными заболеваниями и пневмониями. В Украине ежегодно острой инфекционной респираторной патологией страдает до 250 тыс. человек, что делает проблему ее лечения не только медицинской, но и социальной.

Эффективная терапия многих инфекций дыхательной системы, включая пневмонии, невозможна без применения АБП; однако врачи нередко назначают эти препараты без учета принципов доказательной медицины, что наряду с несвоевременной диагностикой является одной из основных причин неблагоприятного исхода заболевания у детей. Проблема усугубляется тем, что в нашей стране региональные исследования по оценке спектра возбудителей пневмоний и их чувствительности к антибиотикам практически не проводятся.

Наши исследования, посвященные изучению этиологически значимой флоры, обуславливающей развитие внебольничных пневмоний у детей и ее чувствительности к АБП в Донецком регионе, проводимые каждые 2-3 года на протяжении 15 последних лет, свидетельствуют об их значительных изменениях со временем. Это позволяло нам определять наиболее оптимальные режимы противомикробных средств при проведении стартовой терапии. Общая тенденция такова, что острые внегоспитальные инфекции респираторного тракта у детей чаще всего обусловлены грамположительной флорой, в частности стрептококками, стафилококками и внутриклеточными патогенами (микоплазмами и хламидиями), а также вирусами. У детей, повторно болеющих пневмониями и при развитии осложнений возрастает роль грамотрицательных возбудителей *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *E. coli*. Поэтому при лечении пневмоний необходимо дифференцированно

подходить к назначению АБП с учетом наиболее вероятного возбудителя инфекции, его вирулентности и чувствительности к используемому препарату, возраста ребенка, времени и места развития заболевания, клинической картины, фармакологических характеристик антибиотика, таких как распределение и степень проникновения в очаг воспаления, создание и поддержание подавляющей концентрации, переносимость и нежелательные побочные явления, режим дозирования и удобство использования для ребенка.

Заслуженной популярностью среди врачей пользуются АБП цефалоспоринового ряда, что обусловлено их широким спектром активности, бактерицидным действием, низким риском развития резистентности микроорганизмов, в том числе β -лактамазопродуцирующих бактерий, хорошим профилем безопасности и удобством применения.

Цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком») — цефалоспориин III поколения, который в сравнении с антибиотиками предыдущих поколений отличается более широким спектром действия по отношению к наиболее частым возбудителям инфекций респираторного тракта: пневмококкам, стрептококкам, гемофильной палочке, включая причинные патогены госпитальных инфекций (псевдомонады, клостридии, кроме *S. difficile* и бактероидов). Благодаря оптимальным фармакокинетическим параметрам активное вещество препарата — цефподоксим — быстро проникает в ткани респираторного тракта и накапливается в концентрациях, превышающих минимальную подавляющую (МПК₉₀) для большинства возбудителей инфекций дыхательной системы и ЛОР-органов. Терапевтическая концентрация действующего вещества в очаге инфекции поддерживается в течение 12 ч, что позволяет назначать препарат 2 р/сут, обеспечивая хорошую приверженность к лечению.

Цефподоксима проксетил представляет собой неактивное соединение — пролекарство, которое, всасываясь из желудочно-кишечного тракта, превращается в активный метаболит — цефподоксим, при этом не претерпевая печеночной биотрансформации и не поступая в кишечник с желчью, что существенно снижает риск возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности ААД. Цефодокс выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих цефподоксима проксетила 100 и 200 мг, и суспензии

50 мл, содержащей в 5 мл 50 мг (100 мг) цефподоксима проксетила, что позволяет индивидуально подойти к выбору терапии у ребенка.

Результаты наших исследований относительно оправданности применения Цефодокса в качестве стартового препарата в лечении внебольничной пневмонии (ВБП) подтверждают его высокую эффективность и безопасность. Мы наблюдали 30 детей с диагнозом ВБП, находившихся на стационарном лечении в городской детской клинической больнице № 2 г. Донецка, которые были госпитализированы на 2-е-3-и сутки заболевания без предшествующего курса антибактериальной терапии по поводу данного заболевания в амбулаторных условиях. Критериями включения в исследование были возраст от 5 мес до 18 лет; наличие установленного диагноза ВБП на основании признаков инфильтрации на рентгенограмме легких, остро начавшейся лихорадки, кашля, повышенной частоты дыхания, укорочения перкуторного тона и/или аускультативных изменений, таких как ограниченные мелкопузырчатые хрипы, крепитация, выслушивание локального бронхиального или ослабленного дыхания; предоставление информированного согласия родителей пациента на исследование.

Следует отметить, что у большинства участников наблюдался отягощенный преморбидный фон. Практически все дети относились к группе часто болеющих респираторными заболеваниями и получали АМТ в течение предыдущих 3 мес; треть пациентов перенесли пневмонию в течение последнего года, 50% получали лечение в детских стационарах. В патологическом отделяемом из дыхательных путей у детей с ВБП в большинстве случаев определялся золотистый стафилококк и грамотрицательные возбудители, которые отличались высокой устойчивостью к применяемым АБП, в частности к ампициллину, цефалоспорином I и II поколения. В исследование не включали пациентов с заболеваниями печени и/или почек, иммунодефицитными состояниями, аллергическими реакциями на прием цефалоспоринов или других β -лактамов АБП. Эффективность АМТ оценивали по динамике клинической симптоматики: исчезновению интоксикации и одышки, нормализации температуры тела, изменению характера кашля, его прекращению, нормализации данных физикального исследования, динамике лабораторных показателей и рентгенологической картины. Безопасность и переносимость терапии определяли на основании клинической симптоматики, связанной с возможными побочными явлениями, а также данных лабораторных исследований (биохимического анализа крови, копрограммы).

В качестве стартового АБП был выбран Цефодокс как препарат, проявляющий активность в отношении

грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Пациенты с установленным диагнозом ВБП получали Цефодокс в дозе 10 мг/кг/сут 2 р/день после еды. Длительность курса лечения зависела от клинической картины и тяжести заболевания и в среднем составила 10 дней. Кроме АБП, все дети получали муколитические средства, пероральную дезинтоксикационную терапию, физиотерапевтическое лечение.

Эффективность препарата Цефодокс считали очень хорошей при выявленной положительной динамике всех клинических симптомов в виде снижения температуры тела ниже 37,5 °С через 24-48 ч и улучшения общего состояния пациента; хорошей в случае положительной динамики большинства симптомов; удовлетворительной при положительной динамике некоторых симптомов (например, в случае сохранения субфебрилитета в течение нескольких дней); неудовлетворительной при отсутствии положительной динамики на фоне проводимого лечения, ухудшении состояния больного и/или нарастании патологических изменений в легких.

Следует подчеркнуть, что на фоне проводимого лечения уже на 3-и-4-е сутки наблюдалась выраженная позитивная клиническая динамика, которая проявлялась в виде уменьшения признаков общей интоксикации; изменения характера кашля, становившегося более продуктивным и характеризовавшегося более легким отхождением мокроты; улучшением сна и аппетита ребенка.

Температура тела снижалась на 2-е сутки лечения и нормализовалась на 3-и сутки у 18 (60,0%) пациентов, на 4-е — у 19 (63,3%) участников. Одышка в покое исчезла на 2-е сутки у 1 (3,3%) ребенка, на 3-и — у 3 (10,0%), на 4-е — у 13 (43,3%) детей. На 7-8-й день терапии интоксикация отсутствовала у 28 (93,3%) пациентов.

К концу курса лечения общее состояние 28 (93,3%) детей оценено как удовлетворительное, у некоторых пациентов отмечался редкий продуктивный кашель, у 3 (10,0%) — сохранялось жесткое дыхание; нормализация показателей гемограммы зарегистрирована у 28 (93,3%). В биохимических исследованиях сыворотки крови у всех детей патологических изменений не обнаружено.

Контрольная рентгенограмма органов грудной клетки проводилась на 14-й день лечения у 25 (83,3%) пациентов и показала полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации в легких.

Высокая эффективность лечения ВБП зафиксирована у 25 (83,3%) пациентов, умеренная — у 3 (10,0%), низкая — у 2 (6,6%). Аллергические реакции на фоне приема Цефодокса отмечены не были. Переносимость препарата оценена как очень хорошая у 26 (86,7%) детей, как хорошая — у 4 (13,3%).

В контексте розглядаваної проблеми необхідно підкреслити, що в останні роки спостерігається зростання частоти нежелателних побічних явищ, асоційованих з прийомом АБП. Данна ситуація обумовлена тим, що в більшості випадків антибіотики використовують нерационально. Особу тривогу спеціалістів викликає таке часте ускладнення антибіотикотерапії, як ААД. Згідно даних ВОЗ, третя побічних реакцій, пов'язаних з використанням антибіотиків, припадає на ААД. Під цим поняттям розуміють випадки виникнення неоформленого стільця на фоні проведення АМТ і по закінченні 4 нед після відміни АБП в відсутності інших причин діареї. Як правило, ААД виникає через 72 год після початку або 2 тижні після закінчення АМТ. Частота виникнення ААД залежить від виду призначеного АБП. В 20-30% випадків ця патологія виникає внаслідок застосування амінопеніцилінів, рідше – при використанні цефалоспоринових і макролідів.

Як свідчать результати наукових досліджень (лабораторія «Біокодекс», 2011) з участю більше ніж 16 тис. пацієнтів, приймаючих АБП, ААД на фоні застосування останніх в період 3 міс після їх відміни спостерігається у 9% дітей до 15 років; в цій віковій групі до 5 років частота ААД зареєстрована майже у кожного 4-го дитини. Ризик виникнення ААД особливо високий у дітей, які часто хворіють, і у яких до 2-3 разів в рік, 1-2 разів в рік зустрічаються в стаціонарному лікуванні; у них в 3-4 рази частіше в порівнянні з іншими пацієнтами розвиваються бактеріальні ускладнення гострих респіраторних вірусних інфекцій. По нашим даним, в 4-му році життя частіше хворіють діти, які отримують 3 і більше курсів АМТ, причому в 70% випадків – не за показаннями.

Відзначають ідіопатичну ААД і обумовлену *S. difficile*. Механізми виникнення ААД різноманітні. АБП можуть негативно впливати на складовий і кількісний склад нормальних мікрофлори кишечника, що призводить до зниження колонізаційної резистентності і активному розмноженню мікроорганізмів, не чутливих до застосуванню препарату. Вплив АБП на мікробиоту кишечника обумовлено не тільки прямим угнетаючим впливом, але й опосередкованим ефектом, наслідком чого є секреторна діарея. В свою чергу, порушення дефекації жовчаних кислот, обумовлене дисбіозом кишечника, також асоціюється з посиленням секреції. Другий вид діареї – гіперкінетична – може бути обумовлена прийомом клавуланової кислоти; макроліди, стимулюючи мотилинові рецептори, можуть посилювати моторну активність антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, тим самим ініціюючи розвиток діареї. Гіперосмолярна діарея при застосуванні АБТ може бути пов'язана з підвищенням осмотичного тиску в просвіті кишечника за рахунок порушення обмінних процесів, викликаного зменшенням кількості анаеробних мікроорганізмів, в результаті чого продукти обміну вуглеводів і клітковини задержуються в просвіті кишечника, збільшуючи секрецію води і електролітів.

Одним з важливих факторів розвитку ААД є *S. difficile*, з її токсичними штаммами асоціюється псевдомембранозний коліт. Ця патологія виникає, як правило, при використанні линкозамінів, кліндамицину, фторхінолонів і характеризується язвенно-некротичним ураженням кишечника. Слід зазначити, що у дорослого населення *S. difficile* може входити в склад нормальних мікрофлори кишечника. С найбільш частотою носійство *S. difficile* зустрічається у дітей перших років життя; після курсу АМТ, госпіталізації пацієнта частота носійства цього мікроорганізму зростає, що пов'язано з його переходом в токсиноутворюючі

форми. Крім того, встановлено, що деякі АБП, наприклад кліндамицин і ампицилін, можуть безпосередньо збільшувати продукцію токсинів в кишечнику без зростання мікробної маси в останньому.

Профілактика ААД полягає в правильному виборі АБП і його адекватному використанні. Важливо підкреслити, що наші дослідження підтвердили високу безпеку Цефодокса, в тому числі в відношенні частоти гастроінтестинального побічного ефекту, як ААД. Випадки цього побічного явища при використанні Цефодокса не спостерігалися, рівно як і збільшення частоти носійства *S. difficile*.

Таким чином, терапія пневмоній у дітей передбачає комплексний підхід, що включає етіотропне, патогенетичне і симптоматичне лікування. Для проведення емпіричної АМТ пневмоній у дітей, включаючи частіше хворіючих, а також при отриманні раніше антибіотиків, найбільш ефективно застосовувати цефалоспориновий препарат III покоління цефподоксима проксетилу (Цефодокс, «Мегаком»), що характеризується широким спектром активності препарату в відношенні частоти побічних ефектів, оптимальним профілем безпеки, зручності застосування в педіатрії.

Підготувала
Наталія Пятниця-Горпинченко

Цефодокс

Суспензія 50 мг/5 мл — 50 мл
Суспензія 100 мг/5 мл — 50 мл
Таблетки 100 мг №10
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому

**Діти від 5 міс. до 12 років – 10 мг/кг/на добу за 2 прийоми
Дорослі та діти старші 12 років – 100-200 мг 2 рази на добу.**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибіотики, цефалоспоринові III покоління. Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загостренням хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфекційні рани, фурункуліт, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнені гонококові уретрити. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринових, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: Інфекції ЛОР-органів: синусит – 200 мг двічі на добу; інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидивні або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфекційні рани, фурункуліт, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнені гонококові уретрити – 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинфілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферичний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний выпіт, плевмонія, синусит, діарея, відсуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, дискіпанія, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злучування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дисурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у поперець), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатініну, позитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, апендицитоз, зменшення концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, нервоз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія, нечасто – цефалія, біль у животі, нудота, P. n. №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.