ZU_2011_22.qxd 03.12.2012 16:57 Page 36

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 пропедевтической 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, обусловливающей 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 b-лактамазопродуцирующих бактерий, хорошим профилем безопасности и удобством применения.

Цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком») – цефалоспорин III поколения, который в сравнении с антибиотиками предыдущих генераций 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 C. difficile и бактероидов). Благодаря оптимальным фармакокинетическим параметрам активное вещество препарата – цефподоксим – быстро проникает в ткани респираторного тракта и накапливается в концентрациях, превышающих минимальную подавляющую ($МПК_{90}$) 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 гастроинтестинального 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 аминопенициллинам, цефалоспоринам 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-лактамных 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%).

ZU_2011_22.qxd 03.12.2012 16:57 Page 37

В контексте рассматриваемой проблемы необходимо подчеркнуть, что в последние годы наблюдается рост частоты нежелательных побочных явлений, ассоциированных с приемом АБП. Данная ситуация обусловлена тем, что в большинстве случаев антибиотики используют нерационально. Особую тревогу специалистов вызывает такое частое осложнение антибиотикотерапии, как ААД. Согласно данным ВОЗ, треть побочных реакций, связанных с применением антибиотиков, приходится на ААД. Под этим состоянием понимают случаи возникновения неоформленного стула на фоне проведения АМТ и по истечении 4 нед после отмены АБП в отсутствие других причин диареи. Как правило, ААД возникает спустя 72 ч от начала или 2 мес по окончании АМТ. Частота возникновения ААД зависит от вида назначаемого АБП. В 20-30% случаев эта патология возникает вследствие применения аминопенициллинов, реже – при использовании цефалоспоринов и макролидов.

Как свидетельствуют результаты научных исследований (лаборатория «Биокодекс», 2011) с участием более чем 16 тыс. пациентов, принимающих АБП, ААД на фоне назначения последних и в течение 3 мес после их отмены наблюдается у 9% детей младше 15 лет; в возрастной когорте до 5 лет случаи ААД зарегистрированы почти у каждого 4-го ребенка. Риск развития ААД особенно высок у часто болеющих детей, которые принимают АБП до 2-3 раз в год, 1-2 раза в год находятся на стационарном лечении; у них в 3-4 раза чаще в сравнении с другими пациентами развиваются бактериальные осложнения острых респираторных вирусных инфекций. По нашим наблюдениям, к 4-му году жизни часто болеющие дети получают 3 и более курсов АМТ, причем в 70% случаев – не по показаниям.

Различают идиопатическую ААД и обусловленную C. difficile. Механизмы развития ААД многообразны. АБП могут негативно влиять на качественный и количественный состав нормальной микрофлоры кишечника, что приводит к снижению колонизационной резистентности и активному размножению микроорганизмов, не чувствительных к применяемому препарату. Влияние АБП на микробиоту кишечника обусловлено не только прямым угнетающим действием, но и опосредованным эффектом, следствием чего является секреторная диарея. В свою очередь, нарушение деконъюгации желчных кислот, обусловленное дисбиозом кишечника, также ассоциируется с усилением секреции. Другой вид диареи – гиперкинетическая – может быть обусловлен приемом клавулановой кислоты; макролиды, стимулируя мотилиновые рецепторы, могут усиливать двигательную активность антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, тем самым также инициируя развитие диареи. Гиперосмолярная диарея при проведении АБТ может быть связана с повышением осмотического давления за счет нарушения обменных процессов, вызванного уменьшением количества анаэробных микроорганизмов, в результате чего продукты обмена углеводов и клетчатки задерживаются в толстом кишечнике, увеличивая секрецию воды и электролитов.

Одним из важных факторов развития ААД является C. difficile, с ее токсигенными штаммами ассоциируется псевдомембранозный колит. Эта патология возникает, как правило, при использовании линкомицина, клиндамицина, фторхинолонов и характеризуется язвенно-некротическим поражением кишечника. Следует отметить, что у взрослого населения C. difficile может входить в состав нормальной микрофлоры кишечника. С наибольшей частотой носительство C. difficile встречается у детей первых лет жизни; после курса АМТ, госпитализации пациента частота носительства этого микроорганизма повышается, что связано с его переходом в токсинообразующие формы. Кроме того, установлено, что некоторые АБП, например клиндамицин и ампициллин, могут непосредственно увеличивать продукцию токсинов в кишечнике без прироста микробной массы в последнем.

Профилактика ААД заключается в правильном выборе АБП и его адекватном использовании. Важно подчеркнуть, что наши исследования подтвердили высокую безопасность Цефодокса, в том числе в отношении такого частого гастроинтестинального побочного эффекта, как ААД. Случаи этого побочного явления при применении Цефодокса не наблюдались, равно как и увеличение частоты носительства C. difficile.

Таким образом, терапия пневмоний у детей предполагает комплексный подход, включающий этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Для проведения эмпирической АМТ пневмоний у детей, включая часто болеющих, а также получавших ранее антибиотики, целесообразно применение цефалоспорина III поколения цефподоксима проксетила (Цефодокс, «Мегаком»), что обусловлено широким спектром активности препарата в отношении частых возбудителей инфекций респираторного тракта, оптимальным профилем безопасности, удобством применения в педиатрии.

Подготовила
Наталия Пятница-Горпинченко