

Внебольничная пневмония у детей: практические аспекты выбора антибактериального препарата

Острые респираторные инфекции – широко распространенные среди детей заболевания, частота развития которых особенно высока в первые годы жизни. При этом наиболее серьезной клинической проблемой являются инфекции нижних дыхательных путей, прежде всего – внебольничная пневмония (ВП), характеризующаяся высоким уровнем заболеваемости и риском смертельного исхода. Согласно последним данным (К.К. Yadav, S. Awasthi, 2016), в 2015 г. в мире от ВП умерли 5,9 млн детей в возрасте до 5 лет. Основными факторами, достоверно повышающими риск смерти детей этой возрастной категории от ВП, является неблагоприятный преморбидный фон, низкий социально-экономический статус семьи, позднее обращение за медицинской помощью и поздняя госпитализация. В свою очередь благоприятный прогноз при ВП определяется ранней диагностикой, своевременным началом лечения и адекватным выбором стартовой антибактериальной терапии. О современных стандартах и практических аспектах проведения эмпирической антибиотикотерапии при ВП у детей мы беседуем с известным отечественным ученым-педиатром, академиком НАМН Украины, заведующим кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктором медицинских наук, профессором Виталием Григорьевичем Майданником.



В.Г. Майданник

? Уважаемый Виталий Григорьевич, несмотря на появление в арсенале врачей современных антибиотиков и разработку стандартов лечения, проблема ВП не теряет своей актуальности в педиатрической практике, ведь данное заболевание сопряжено с риском развития тяжелых легочных и внелегочных осложнений, а иногда – даже смерти ребенка. Чем это обусловлено и какие возбудители сегодня доминируют в этиологической структуре ВП у детей?

– Действительно, ВП по-прежнему остается одной из наиболее серьезных проблем мировой педиатрической практики, в особенности у детей в возрасте до 5 лет: ежегодно в этой возрастной группе регистрируется около 156 млн случаев ВП. При этом в развивающихся странах заболеваемость многократно превышает таковую в развитых странах, где ВП ежегодно заболевает лишь 4–5 млн детей (примерно 0,05 эпизодов на одного ребенка в год) и риск смертности крайне низок (I. Rudan et al., 2008). Помимо такого очевидного объяснения, как высокий уровень социально-экономического развития, важную роль играет значительный охват детского населения развитых стран вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции, которая в настоящее время рассматривается в качестве основной стратегии первичной профилактики ВП. В структуре смертности у детей в возрасте младше 5 лет в Украине пневмония в настоящее время составляет 9,1% (для сравнения: в России – 15,6%, Швеции – 4,8%, США – 5,6%).

Что же касается этиологической структуры ВП у детей, то в целом наиболее распространенными бактериальными возбудителями остаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Несколько реже развитие ВП вызывают *Corynebacterium spp.*, *Moraxella catarrhalis*, стрептококки группы А, золотистый стафилококк и другие микроорганизмы, в том числе вирусы и грибы. Однако важно помнить о том, что этиологическая структура ВП существенно различается у детей разных возрастных групп. Так, у детей в возрасте до 1 года ВП чаще всего имеет вирусную этиологию, а к 5 годам этиологическая значимость вирусов существенно снижается. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3–6 мес и до 14 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*S. pneumoniae*) и гемофильная палочка (*H. influenzae*). У детей старше 5 лет в этиологической структуре ВП наряду с *S. pneumoniae* возрастает значимость *M. pneumoniae*.

? Значит, препарат для проведения стартовой антибиотикотерапии ВП у детей дошкольного возраста должен быть высокоактивен прежде всего в отношении доминирующих респираторных патогенов?

– Безусловно. Поэтому в качестве стартовых антибактериальных препаратов при типичной этиологии ВП сегодня обычно используют аминопенициллины и цефалоспорины, а при тяжелых вариантах заболевания – их комбинацию с короткими курсами аминогликозидов. Такая стратегия эмпирической антибиотикотерапии позволяет с высокой долей вероятности эффективно воздействовать как на грамположительные, так и на грамотрицательные возбудители ВП. Кроме того, при выборе стартового антибиотика для лечения ВП педиатр должен обязательно учитывать данные об антибиотикорезистентности основных возбудителей этого заболевания, в частности – высокую распространенность лактамазопродуцирующих штаммов. Это также является важнейшим аргументом, определяющим целесообразность

выбора в качестве первой линии терапии именно ингибиторозащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов III поколения, оказывающих эффективное бактерицидное действие в том числе и в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы. В настоящее время в лечении ВП у детей все шире используется пероральный цефалоспорин III поколения Цефодокс (цефподоксима проксетил), который обладает широким спектром антимикробной активности, включающим многочисленные грамположительные и грамотрицательные возбудители, в том числе штаммы, вырабатывающие β-лактамазы. Согласно последним данным, цефподоксим сохраняет высокую активность в отношении таких типичных респираторных патогенов, как *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также в отношении метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* и пр.

? Как согласуется назначение цефалоспоринов III поколения в качестве первой линии антибиотикотерапии с современными международными рекомендациями?

– За последние 5 лет вышло в свет несколько зарубежных клинических руководств по лечению ВП у детей: рекомендации Американского общества инфекционных болезней, Американского общества детских инфекционистов, Британского торакального общества, Канадского педиатрического общества инфекционных болезней, Российского респираторного общества и др. Европейские и американские эксперты единодушны в мнении о том, что антибактериальным препаратом первой линии в лечении бактериальной пневмонии у иммунизированных пациентов является амоксициллин. Однако украинские реалии таковы, что детей, иммунизированных против пневмококковой и гемофильной инфекции, крайне мало. Поэтому нам следует придерживаться рекомендаций по лечению пациентов, которым не была проведена вакцинация – у них препаратами выбора на амбулаторном этапе лечения ВП, вызванной типичными возбудителями, считаются именно цефалоспорины III поколения или амоксициллина клавуланат. Таким образом, выбор перорального цефалоспорины III поколения цефподоксима проксетила (Цефодокс) в качестве стартового препарата для проведения амбулаторного эмпирического лечения ВП вполне обоснован с позиций доказательной медицины.

? Насколько важна с практической точки зрения быстрота наступления эффекта антибактериального препарата при лечении ВП у детей?

– Чем быстрее начнет реализовываться антибактериальный эффект препарата, тем раньше у пациента будет наблюдаться улучшение клинического состояния: снижение температуры тела, уменьшение одышки и частоты сердечных сокращений, улучшение общего самочувствия. Практикующие врачи оценивают клиническую эффективность эмпирической антибиотикотерапии в течение первых 2–3 сут от начала ее проведения, и если клиническое состояние и лабораторные показатели не улучшаются, ставится вопрос о неэффективности стартовой терапии и ее изменении. Цефодокс обладает благоприятными фармакокинетическими характеристиками, которые определяют быстрое начало его антибактериального действия. Цефподоксима проксетил хорошо всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а его концентрация в плазме крови достигает максимальных значений уже через 2–3 ч после

перорального приема. Цефодокс создает во всех тканях и органах дыхательной системы (в том числе в миндалинах, бронхах, легких, плевральной жидкости и др.) концентрацию, которая в несколько раз превышает МПК₉₀ для большинства респираторных патогенов. По данным микробиологических исследований (Fallon et al., 2008), концентрация цефподоксима в легочной паренхиме, слизистой оболочке бронхов и плевральной воспалительной жидкости через 6–8 ч превышает МПК₉₀ для *H. influenzae* и *S. pneumoniae* в 20 раз, для *S. pyogenes* – примерно в 70 раз, для *M. catarrhalis* – в 2 раза.

? Практикующих педиатров закономерно волнует вопрос о безопасности проводимой антибиотикотерапии. Особую важность этот аспект приобретает при лечении маленьких пациентов с сопутствующей хронической соматической патологией, а также детей с уже имеющимися дисбиотическими нарушениями кишечной микрофлоры. Что можно сказать о профиле безопасности цефалоспоринов III поколения в целом и препарата Цефодокс в частности?

– Цефалоспорины III поколения как класс характеризуются благоприятным профилем безопасности с минимальным риском развития серьезных нежелательных реакций. Это в полной мере относится и к препарату Цефодокс, который разрешен к применению в лекарственной форме суспензии у детей начиная с 5-месячного возраста. Что же касается риска развития дисбиоза и антибиотикассоциированной диареи, то применение препарата Цефодокс позволяет существенно минимизировать его отрицательное влияние на микробиоценоз кишечника. Это достигается за счет того, что Цефодокс представляет собой пролекарство (prodrug): будучи изначально неактивным, цефподоксима проксетил дезацетируется в тонкой кишке, превращаясь в активный метаболит цефподоксим только в процессе всасывания.

Как известно, сведения о профиле нежелательных реакций и безопасности любого фармпрепарата получают не только в ходе программы его клинических исследований – сообщения о возможных новых побочных эффектах и рисках постоянно анализируются органами фармаконадзора каждой страны на этапе пострегистрационного применения. Поэтому очевидно, что для того чтобы врачи могли быть уверены в стабильном, прогнозируемом профиле безопасности любого препарата, он должен присутствовать на фармрынке в течение не одного года и назначаться значительному количеству пациентов. В этом году исполняется 10 лет с момента первой регистрации препарата Цефодокс в Украине, и за это время, насколько мне известно, не было получено никаких данных о нежелательных реакциях при его применении, которые не согласовывались бы с известным профилем безопасности и сведениями о побочных эффектах, приведенных в Инструкции по медицинскому применению. Клиническая эффективность и безопасность препарата была доказана в многочисленных исследованиях – как зарубежных, так и проведенных авторитетными отечественными педиатрами и пульмонологами.

? Почему в современной педиатрической практике отдается предпочтение пероральному пути введения антибиотиков?

– В настоящее время при амбулаторном лечении детей с нетяжелой ВП, а также госпитализированных пациентов со среднетяжелой ВП предпочтение отдается пероральной антибиотикотерапии, поскольку современные

пероральные антибактериальные препараты не уступают по своей эффективности средствам для парентерального применения, а кроме того – исключают психологическую травматизацию ребенка и позволяют избежать постинъекционных осложнений. При тяжелой форме заболевания антибактериальный препарат назначают парентерально или в виде ступенчатой терапии. К парентеральному введению антибиотиков врачи вынуждены прибегать в тех случаях, когда состояние ребенка расценивается как тяжелое и крайне тяжелое или он не в состоянии принимать препараты перорально (например, при частой рвоте). Цефодокс может назначаться перорально (в дозе 10 мг/кг 2 р/сут) как в течение всего курса антибиотикотерапии, так и на втором этапе ступенчатой терапии в условиях стационара после стартового парентерального применения цефалоспоринов. Стратегия ступенчатой терапии делает лечение более комфортным за счет уменьшения количества инъекций, позволяет сократить сроки пребывания ребенка в стационаре (а значит, и снизить риск нозокомиальных инфекций) и снизить стоимость лечения. При проведении ступенчатой терапии на фоне улучшения клинического состояния пациента допускается переход с парентерального введения одного антибиотика на пероральный прием другого, относящегося к тому же классу и поколению. Например, после краткосрочной парентеральной терапии цефалоспорином III поколения цефтриаксоном (который не выпускается в лекарственной форме для перорального приема) можно перейти на пероральную терапию препаратом Цефодокс, также относящимся к цефалоспорином III поколения и имеющим очень схожий спектр антибактериального действия.

? Расскажите, пожалуйста, о результатах клинического исследования по оценке эффективности препарата Цефодокс, которое было недавно завершено на базе возглавляемой Вами кафедры педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца.

– Мы провели это исследование, чтобы оценить эффективность препарата Цефодокс в лечении детей с затяжными бронхитами (n=10) и рентгенологически подтвержденными нетяжелыми ВП (n=25). Дети с затяжными бронхитами получали Цефодокс в течение всего курса лечения (6±1 день), а у детей с ВП проводилась ступенчатая терапия (цефтриаксон парентерально в течение первых 3–4 сут и затем Цефодокс перорально в дозе 10 мг/кг 2 р/сут). Оценка эффективности антибиотикотерапии проводили в 1, 3–5 и 8–10 дни на основании объективных клинико-лабораторных показателей и данных специально разработанных и валидированных международных шкал и опросников. Как показал анализ полученных результатов, к моменту выписки из стационара (на 7–10 сут) антибиотикотерапия с использованием препарата Цефодокс обеспечивала купирование основных клинических симптомов заболевания (лихорадка, одышка, боли в грудной клетке – у 100% пациентов в обеих группах, кашля – у 80% пациентов первой группы и у 84% – второй). У всех пациентов с инфильтративными изменениями на рентгенограмме при проведении контрольного исследования отмечалась их регрессия. Помимо значительной клинической эффективности препарата Цефодокс, в ходе исследования нами также была подтверждена его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности.

Подготовила Елена Терещенко



Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 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: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу, неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомиюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

Р.л.: UA4152/01/01, UA4152/02/01, UA4152/01/02, UA4152/02/02