

Внебольничные пневмонии у детей: выбор препарата с клинической и фармакокинетической точки зрения

Медицинская общественность добилась грандиозных успехов в борьбе с инфекциями. Во многом это обусловлено открытием антибактериальных препаратов. Но в то же время, смертность от инфекционных заболеваний во всем мире и в Украине остается высокой. Так, одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии является пневмония – одна из ведущих причин госпитализации детей в стационар. Заболеваемость пневмонией в Европе и Северной Америке у детей в возрасте до 5 лет составляет 34-40 случаев на 1000 населения, и данный показатель выше, чем в других возрастных группах, за исключением людей пожилого возраста старше 75 лет (K. McIntosh, 2002). Пневмония характеризуется не только высоким уровнем заболеваемости, но и показателями летальности. По данным ВОЗ (2006), от пневмонии ежегодно умирает 2 млн детей в возрасте до 5 лет: «Каждый год 10,6 млн детей нашей планеты умирают, так и не дожив до своего пятого дня рождения. Среди основных причин детской смертности острые респираторные инфекции и, в частности, пневмония составляют 19% всех смертей». Среди причин такой плачевной ситуации эксперты выделяют позднюю диагностику и неадекватную антимикробную терапию, а также высокую стоимость лечения.

Особый интерес для большинства врачей амбулаторной практики, педиатров, семейных врачей представляют внебольничные пневмонии у детей. Поскольку при встрече с больным врач не может откладывать начало лечения, назначение противомикробного средства следует проводить с учетом вероятности того или иного возбудителя и его чувствительности. Наиболее вероятный возбудитель пневмонии врач может заподозрить на основании симптомов, а также возраста пациента, времени и места развития заболевания. Существуют данные об этиологии внебольничной пневмонии с учетом возраста ребенка (R.M. Kliegman et al., 2006):

- до 3 мес наиболее частыми возбудителями пневмонии являются вирусы (респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа, аденовирус), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum*;

- в 3-12 мес – вирусы (респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа, аденовирус), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, стрептококки группы А;

- в 1-5 лет – вирусы (респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа, аденовирус), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы А;

- в 5-8 лет – *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, вирусы гриппа, аденовирус, другие респираторные вирусы.

В клинической практике выделяют типичные внебольничные пневмонии, вызванные классическими патогенами, и атипичные внебольничные пневмонии, обусловленные внутриклеточными микроорганизмами (*M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *S. pneumoniae*).

В.К. Таточенко (2002) указывает, что в возрасте 1-6 мес у детей часто развиваются атипичные формы ($\geq 20\%$ случаев), а пневмонии, вызванные пневмококками и *H. influenzae* типа В, – встречаются у 10% детей. У детей 6 мес-6 лет наиболее частым (>50%) возбудителем пневмонии является пневмококк, им обусловлены 90% осложненных пневмоний. Атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, наблюдаются в этой возрастной группе у 10-15% больных, *S. pneumoniae* – еще реже.

Хотя до 5 лет частым этиологическим агентом являются вирусы, всем детям с пневмонией назначают антибиотики, поскольку доступные методы исследования не позволяют быстро и точно дифференцировать вирусную и бактериальную этиологию. К тому же во многих случаях вирусная пневмония осложняется бактериальной инфекцией. Ведущие российские педиатры (А.А. Баранов и соавт., 2008) считают, что при внебольничной пневмонии у детей антимикробную терапию необходимо начинать незамедлительно.

В лечении пневмоний у детей применяют три основные группы антибиотиков: пенициллин и полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины различных поколений

(цефалексин, цефуроксим, цефтриаксон, цефоперазон), макролиды (эритромицин, ровамицин, азитромицин и другие). По данным систематического обзора 20 контролируемых исследований (S.K. Kabra et al., 2006) антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии, применение антибиотиков является необходимым условием лечения, но из-за различий в методических подходах к назначению препаратов невозможно отдать предпочтение какой-либо одной группе препаратов. При осложненной пневмонии у детей препаратами выбора являются β -лактамы или современные макролиды (в частности, азитромицин). В случае отсутствия эффекта на основании данных проведенного микробиологического мониторинга проводится соответствующая коррекция терапии.

Современные данные свидетельствуют о явном возрастании роли внутриклеточных микроорганизмов в развитии инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей первых лет жизни. Острая микоплазменная инфекция (*M. pneumoniae* и *M. hominis*) обнаруживается в 32 и 30% случаев соответственно (причем, у части детей в ассоциации). Маркеры острой микоплазменной инфекции среди обследованных идентифицировали почти у 40% детей, и чем старше ребенок, тем чаще выявляли этих возбудителей (Г.А. Самсыгина и соавт., 1999). Эти данные явились причиной пересмотра взглядов клиницистов на препараты первого ряда в лечении пневмонии у детей.

Особенностью патогенеза атипичных пневмоний является внутриклеточное расположение возбудителя и в связи с этим отсутствие у него чувствительности к бета-лактамам антибиотикам, препаратам первого выбора при внебольничных пневмониях. Поэтому при внебольничных пневмониях, вызываемых атипичными возбудителями, эффективны антибиотики, легко проникающие внутрь клетки и создающие там высокие бактерицидные концентрации. В первую очередь это макролиды и тетрациклины. Тетрациклины у детей не рекомендуют применять в связи с их влиянием на хрящевую и костную ткань.

Анализ зарубежных данных показывает, что макролиды эффективны у 80-90% детей с внебольничной пневмонией. Это можно объяснить особенностями антибактериального действия макролидов. Препараты этой группы действуют на внеклеточные и внутриклеточные патогены, в то время как другие антибиотики реализуют свой эффект преимущественно в интерстициальном пространстве. Назначение макролида дает возможность воздействовать как на вне-, так и на внутриклеточные патогены. Помимо этого, широкому применению макролидов способствует увеличение резистентности ряда микроорганизмов к пенициллинам, расширение спектра микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы (*M. catarrhalis*, *S. aureus*, *H. influenzae*).

Кроме антибактериального эффекта, макролиды обладают выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим

действием. Причем противовоспалительный эффект развивается раньше, чем антибактериальный. Уникальность макролидов состоит в том, что их терапевтическая эффективность определяется не только прямым антибактериальным действием, но и влиянием на систему неспецифической противоинфекционной защиты. Кроме того, макролиды обладают мембраностабилизирующей активностью, улучшают мукоцилиарный клиренс и уменьшают секрецию слизи. Препараты группы макролидов характеризуются высокой степенью накопления в лимфоидной ткани, а также большой продолжительностью действия в организме – так называемого постантибиотического эффекта – продолжающегося подавления роста бактерий. Макролидам, в отличие от бета-лактамов, свойственен длительный постантибиотический эффект в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры.

Азитромицин является первым представителем группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков – азалидов. Этот препарат характеризуется целым рядом фармакокинетических и фармакодинамических свойств, отличающих его от других представителей группы макролидов. Благодаря аккумуляции в фагоцитарных клетках, способных захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, препарат избирательно распределяется в очаги бактериального воспаления. Концентрации антибиотика в очагах воспаления на 24-36% выше, чем в здоровых тканях. Азитромицин медленно высвобождается из тканей, что удлиняет его элиминацию и тем самым позволяет назначать раз в сутки. Это лежит в основе его назначения короткими курсами (3-5 дней), которые по эффективности соответствуют курсам терапии в течение 7-10 дней другими антибиотиками. По результатам обзора Кокрановского сотрудничества при нетяжелой внебольничной пневмонии у детей в возрасте от 2 до 59 месяцев ($n=5765$) короткий курс антибиотикотерапии (3 дня) столь же эффективен, как и 5-дневный.

Метаанализ 18 исследований, проведенных с 1990 по 1999 год, с участием 1664 больных с острой пневмонией показал преимущества применения азитромицина по сравнению с амоксицилином клавуланатом, цефаклором, кларитромицином, эритромицином, джозамицином, пенициллином и другими антибиотиками. По результатам метаанализа, клиническая эффективность азитромицина при внебольничной пневмонии составила 94%, антибиотиков сравнения – 90,2% (Contopoulos-Ionannidis et al., 2001). Частота возникновения побочных эффектов при применении азитромицина была минимальной и составляла всего 0,7%.

В настоящее время наряду с эффективностью и безопасностью лекарственной терапии большое значение придается ее фармакоэкономическим аспектам. Согласно определению международных экспертов, сформулированному на конференции по рациональному применению

лекарственных средств (1985), «рациональное использование лекарств требует, чтобы больные получали лекарственные средства, соответствующие их клиническим нуждам, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного промежутка времени и по наименьшей стоимости для них и для общества».

Наряду с исследованиями по клинической эффективности и безопасности азитромицина были проведены фармакоэкономические исследования. Так, было проведено сравнительное исследование азитромицина и амоксицилина клавуланата (A. Haerelman et al., 1993). По клиническим и микробиологическим показателям эффективность была сравнима. Улучшение клинического течения заболевания или выздоровление были достигнуты у 90% больных в группе леченных азитромицином и у 88% леченных амоксицилином при лучших фармакоэкономических показателях в случае лечения азитромицином.

Анализ данных фармакоэкономического исследования (S. Musik et al., 2000) показал, что азитромицин превосходит цефуроксим аксетил, амоксициллин и другие бета-лактамы. Установлено, что азитромицин в эмпирической терапии внебольничной пневмонии по фармакоэкономике лечения превосходит цефуроксим аксетил и особенно амоксициллин. Общая стоимость терапии внебольничной пневмонии азитромицином составляет 125 долларов США в сравнении с 146,8 – при лечении амоксицилином и 167 долларов США – при лечении цефуроксимом.

Эти результаты отображают не только большую эффективность, но и комплаентность пациентов при применении азитромицина по сравнению с другими антибиотиками, применяемыми по тем же показаниям:

- меньшие затраты на лекарственную терапию;
- короткие курсы терапии;
- однократный прием в сутки;
- меньшая продолжительность лечения при высокой эффективности.

Необходимо отметить еще один важный аспект при выборе препарата для лечения внебольничной пневмонии у детей. В настоящее время не вызывает сомнений, что основной путь введения антибиотиков у детей при нетяжелой пневмонии – пероральный. Профессор В.К. Таточенко (2002) отметил, что около 90% всех внебольничных пневмоний у детей можно излечить без единой инъекции антибиотика. Преимуществами перорального применения антибиотиков является и фармакоэкономический эффект: прямой и связанный с устранением дополнительных затрат на введение препаратов парентерально, возможность применения терапии дома, снижение риска развития нозокомиальной инфекции, отсутствие неоправданного стресса и боли у детей.

Таким образом, огромный опыт широкого клинического применения азитромицина, результаты контролируемых испытаний, оценивающих различные режимы применения антибиотика при острых инфекциях нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях и в стационаре, показали его очевидные преимущества по сравнению со стандартной терапией. Если раньше азитромицин рекомендовали как препарат выбора при атипичной пневмонии, то по данным проведенных исследований его назначение оправдано и как антибиотика первого ряда при лечении пневмоний у детей.

Подготовил Олег Мазуренко

