

К ВОПРОСУ ПЕНИЦИЛЛИНОТЕРАПИИ ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

В рандомизированном исследовании доказана эффективность 2-дневной программы пенициллинотерапии при внебольничной неосложненной пневмонии у детей, а также рационального использования пенициллина в суточной дозе не более 50 тыс. ЕД/кг.

The randomized study showed the efficacy of two-day penicillinotherapy course in children concerning community-acquired pneumonia and rational use of penicillin in daily dosage less than 50000 units/kg.

Основными подходами в терапии пневмонии у детей являются адекватные антибактериальные препараты и дренирующая терапия, если возникают деструктивные осложнения и/или плеврит. Тактика современной антибактериальной терапии внебольничной пневмонии со временем претерпела ряд изменений. Так, в большинстве клинических рекомендаций при эмпирическом выборе стартового антибиотика при внебольничной пневмонии у детей не упоминается бензилпенициллин.

Как известно, современная антибактериальная терапия основывается на принципах фармакодинамики, азы которой сформулированы более 60 лет назад. Главные из них — частое введение антибиотиков с интервалом 4-6 часов, длительное их использование (до полной клинико-анатомической инволюции процесса), комбинирование антибиотиков при тяжелых и осложненных вариантах заболевания.

Важную роль для обоснования существующих режимов использования антибактериальных препаратов сыграли исследования Н.В. Florey, который сформулировал классические принципы лечебного применения антибиотиков (цит. по Кассирскому И.А.). Его предложения отвечали принципу рационального подхода к химиотерапевтическому воздействию, как к прямому действию препарата на возбудителя. Идея о прямом антимикробном механизме химиотерапии и вытекающей из нее концепции «Therapiae sterilisantis magne» сформулирована еще Р. Ehrlich и полностью подтвердилась на практике. По мнению И.А. Кассирского, ценность этой концепции заключается в том, что она ставит ясную, хотя и не всегда решаемую задачу — устранение, по возможности немедленно, возбудителя, т.е. до развития выраженных воспалительных и глубоких структурных изменений, возникающих под его влиянием в организме.

Лечебный успех терапии бактериальных инфекций достигается при соблюдении ряда условий: использование антибиотика, адаптированного по отношению к выделенному или предполагаемому возбудителю; выбор оптимальных доз и методов введения с учетом фармакокинетики препарата; своевременное начало

лечения и адекватная его продолжительность, позволяющая консолидировать достигнутый результат; комбинирование антибиотиков между собой при необходимости.

История применения антибиотиков насчитывает более полувека. И первым из 3-х тысяч известных в настоящее время антибиотиков был бензилпенициллин, за открытие которого оксфордская группа ученых (А. Fleming, S.E. Chain, Н.W. Florey) была удостоена Нобелевской премии. Пенициллин и сегодня в фармакопеех всех стран мира является препаратом выбора в лечении, по крайней мере, кокковых инфекций. Свои позиции лидирующего антибиотика пенициллин сохраняет, несмотря на внедрение в медицинскую практику новых поколений цефалоспоринов, комбинированных препаратов ингибиторов β -лактамаз, а также респираторных фторхинолонов.

Пенициллины относятся к числу β -лактамных антибиотиков, названных так в связи с наличием в их молекуле четырехчленного кольца, именуемого β -лактамовым. Успех пенициллинотерапии основывается на особенностях механизма действия пенициллина. Как известно, антибиотики этой группы ингибируют биосинтез клеточной стенки, главным образом, за счет своего воздействия на основной полимер — пептидогликан. Для этого бета-лактамы должны вступить в соединение с пенициллинсвязывающими белками и проникнуть в микробную клетку через каналы, образуемые поринами. Время проникновения разных бета-лактамов через пориновые каналы несоизмеримо короче, по сравнению со временем генерации микробных клеток (около 30 минут). По-видимому, это является основой быстрого (абортирующего) эффекта этих антибиотиков в отношении чувствительных к нему микроорганизмов.

Для большинства чувствительных возбудителей терапевтической концентрацией пенициллина в крови считают 0,1-0,2 ЕД/мл. В минимальной концентрации 0,03 ЕД/мл пенициллин действует лишь на высокочувствительные к нему микроорганизмы. К таким микроорганизмам относятся: менингококки, гонококки, стрептококки, пневмококки, непеницил-

линазообразующие стафилококки и др., которые относительно постоянно сохраняют высокую чувствительность к бензилпенициллину.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) пенициллина для этих микроорганизмов, по данным отечественных и зарубежных авторов, колеблется от 0,0025 до 0,06 ЕД/мл. Уровень концентрации пенициллина в крови зависит от применяемых доз антибиотика. При этом увеличение разовой дозы закономерно ведет к увеличению концентрации в сыворотке крови. Однако длительность циркуляции пенициллина в организме с повышением дозы увеличивается в меньшей степени. Кроме того, в экспериментальных работах было показано, что при повторных введениях пенициллина эффективность его снижается, так как активируются механизмы инактивации и элиминации антибиотика. Вследствие этого уже на 3 день введения пенициллина концентрация препарата в крови снижается.

В ряде работ показано, что введение пенициллина даже в минимальной дозе (100000 ЕД однократно), сопровождается развитием через 15-30 минут очень высоких концентраций, от 2 до 4 ЕД/мл, превышающих терапевтическую и подавляющую концентрации в десятки и сотни раз, соответственно. А если учесть, что однократно вводимая доза бензилпенициллина у детей чаще всего составляет 500000 ЕД, то при этом концентрация антибиотика в крови обычно достигает 10-20 ЕД/мл, т.е. в сто раз превышает терапевтическую концентрацию и в тысячи раз — МПК. Между тем, для достижения терапевтического эффекта достаточно превысить МПК всего в 5-10 раз.

Отказ от использования пенициллина как стартового антибиотика, по крайней мере, при лечении неосложненной внебольничной пневмонии у детей от шести месяцев до шести лет объясняется появлением штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину. Проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам возникла в лечебной практике в первые годы их использования. Литература по этому вопросу и сегодня превышает сообщения, касающиеся сведений о самих антибиотиках. Вместе с тем, если эта проблема и существует, то она должна рассматриваться только в контексте региональных особенностей. Циркулирующие в Российской Федерации штаммы пневмококка

в 95 % случаев чувствительны к пенициллинам, что позволяет использовать β -лактамы при внебольничной пневмонии как стартовые препараты.

В начале 90-х годов в нашей клинике было проведено рандомизированное исследование, доказавшее эффективность пенициллинотерапии при внебольничной пневмонии у детей. Результаты данного исследования свидетельствовали о доминировании в этиологии внебольничной неосложненной пневмонии у детей первых 7 лет жизни пневмококка, высоко чувствительного к пенициллину. В контролируемом исследовании было показано, что пенициллинотерапия, проводимая по оптимизированной программе (менее 100000 ЕД/кг в сутки в течение 2-х дней), также эффективна, как и при 7-10-дневных курсах лечения. При этом было подтверждено существующее представление об острой пневмонии, как о самоограниченном заболевании с преимущественно циклическим течением.

Динамика основных клинических симптомов и рентгенологическое разрешение пневмонического процесса, а также исходы и отдаленные результаты оказались идентичными у больных, леченных по укороченной и обычной программам пенициллинотерапии. Доза пенициллина 50000 ЕД/кг в сутки обладала высокой клинической эффективностью, развивая в сыворотке крови концентрации, достаточные для достижения быстрого элиминационного эффекта.

Не менее важно и то, что бензилпенициллин применялся в виде внутримышечных инъекций с интервалом введения 12 часов, т.е. 2 раза в сутки. Схема 2-х кратного введения пенициллина используется некоторыми педиатрами более 30 лет, хотя в других областях педиатрии она так и не нашла применения, а в терапевтической практике этот вопрос даже не обсуждается. Между тем, накопленный клинический опыт нельзя недооценивать, напротив, он нуждается в подтверждении с использованием принципов доказательной медицины.

Таким образом, оптимизация антибактериальных программ лечения пневмонии у детей остается важной проблемой клинической педиатрии. В этой связи использование «старых», проверенных антибиотиков, каким является пенициллин, может оказаться весьма актуальным.

* * *