

Особенности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей

Е.В. Коршунова, Н.Д. Сорока, Н.В. Орлова

Antibacterial therapy for community-acquired pneumonias in infants in the out- and inpatient settings

E.V. Korshunova, N.D. Soroka, N.V. Orlova

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты исследования характера и эффективности антибиотикотерапии на амбулаторном и госпитальном этапах при острых пневмониях у детей Санкт-Петербурга. Выявлены наиболее распространенные ошибки при назначении антибиотиков на догоспитальном этапе, проанализирована антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в стационаре. Отмечена эффективность терапии в условиях стационара цефалоспорины II—III поколений и комбинации цефалоспоринов III поколения с макролидами.

Ключевые слова: дети, пневмония острая, антибактериальная терапия.

The paper presents the results of studying the nature and efficiency of out- and inpatient antibiotic therapy for acute pneumonias in Saint Petersburg children. The most common errors are detectable in the prehospital use of antibiotics and inpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia is analyzed. Therapy with second-to-third generation cephalosporines and that with a combination of third-generation cephalosporines and macrolides were ascertained to be effective in the inpatient setting.

Key words: infants, acute pneumonia, antibacterial therapy.

Внебольничные пневмонии, несмотря на высокую эффективность лечения антибактериальными препаратами, остаются в ряду 10 важнейших причин смертности в экономически развитых странах. По данным некоторых исследователей, показатель смертности детей от внебольничных пневмоний составляет в среднем 13,1 на 100 000 детского населения. Наиболее высокие показатели отмечаются среди детей раннего возраста, а также пациентов с дефектами противoinфекционной защиты [1].

В настоящее время усилия специалистов различных стран направлены на улучшение качества лечения детей с инфекционными заболеваниями органов дыхания, преодоление антибиотикорезистентности причинно-значимых возбудителей, поиск путей снижения потребности в госпитализации больных с внебольничными пневмониями, сокращения сроков госпитализации при ее необходимости, а также профилактику осложнений бронхолегочных процессов. С этой целью постоянно осуществляется разработка новых антибактериальных препаратов, ведется работа по улучшению фармакологической эффективности традицион-

ных антибиотиков, оптимизации режимов антибиотикотерапии.

Рациональная антибактериальная терапия является решающим условием лечения внебольничных пневмоний, определяющим характер течения заболевания, его продолжительность и степень завершенности воспалительного процесса. У подавляющего большинства пациентов выбор стартового антибиотика осуществляется эмпирически, причем обычно применяются препараты, которыми располагает лечебное учреждение на момент лечения. Вынужденный эмпирический подход к лечению связан с рядом факторов: отсутствием возможности адекватного микробиологического исследования в большинстве амбулаторных лечебных учреждений, длительностью бактериологической идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам (3—5 дней, а в случае «атипичных» патогенов и больше), невозможностью получения биологического материала для посева и бактериоскопии (при отсутствии кашля или мокроты в дебюте заболевания) [2].

Нередко дефицит полноценного наблюдения за течением болезни в амбулаторных условиях затрудняет своевременную оценку эффективности и коррекцию стартовой антибактериальной терапии. Высокая стоимость лекарств, их органолептические свойства, нарушение режима приема препаратов могут иметь определенное значение

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 1:37–43

Адрес для корреспонденции: Санкт-Петербург

в прогрессировании инфекционного процесса и быть причиной госпитализации.

Следует отметить, что приоритет все еще имеет парентеральный путь введения лекарственных средств как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях лечения. Хотя в настоящее время существует широкий выбор высокоактивных антибиотиков, которые с успехом могут использоваться как для приема внутрь, так и для проведения ступенчатой антибактериальной терапии. Эти препараты обладают высокой биодоступностью и способны создавать оптимальные терапевтические концентрации в тканях. Многочисленными научными работами показана экономическая целесообразность, эффективность и безопасность именно такого пути доставки лекарственного средства, особенно в амбулаторных условиях лечения пациента [3, 4].

Среди большого числа публикаций, посвященных внебольничным пневмониям в детском возрасте, проблемам этиологической диагностики, включая экспресс-диагностику возбудителя заболевания, уделяется сравнительно меньше внимания. Согласно анализу данных литературы, основными возбудителями внебольничных пневмоний у детей, начиная уже с раннего возраста (1—3 года и старше), являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* [5, 6]. причем лидирующее положение по-прежнему принадлежит пневмококку.

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности ведущих причинно-значимых возбудителей внебольничных пневмоний, и прежде всего *S. pneumoniae*, уже не приходится рассчитывать на эффективность монотерапии природными и некоторыми полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины I поколения, сульфаниламидами и пр., как это было 15—20 лет назад. В случае несоответствия спектра чувствительности микроорганизма стартовому антибиотику лечение пневмонии затягивается, возникает потребность смены препарата, комбинированной терапии, назначения повторных курсов. Чрезвычайно актуальной проблемой лечения внебольничных пневмоний являются сроки начала антимикробной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

С целью оценки клинической эффективности стартовой антибиотикотерапии внебольничных пневмоний на амбулаторном этапе лечения и в условиях стационара нами была проанализирована антибактериальная терапия у 118 детей в возрасте 3—15 лет, госпитализированных в детскую городскую больницу №19 им. К.А. Раухфуса Санкт-Петербурга. Показания к госпитализации пациентов

носили индивидуальный характер. При сегментарном поражении основными показаниями являлись признаки тяжелой дыхательной недостаточности и интоксикации. Больные с очагово-сливной инфильтрацией чаще госпитализировались в связи со склонностью к затяжному течению бронхолегочного процесса или по поводу выраженности симптомов поражения бронхов (интенсивный длительный кашель, обилие слизисто-гнойной мокроты на фоне умеренных проявлений интоксикации и дыхательной недостаточности).

Преобладающее количество (70,3%) госпитализированных детей имели неблагоприятный преморбидный фон. В структуре сопутствующей патологии лидирующее значение принадлежало аллергическим заболеваниям (у 38,5%). Среди наиболее частых коморбидных состояний также отмечались инфицированность микобактериями туберкулеза (у 33,8% детей), рецидивирующие респираторные заболевания (у 27,7%). Наблюдавшиеся нами пациенты нередко составляли группу часто болеющих детей и находились на диспансерном учете в детских городских поликлиниках.

Все пациенты имели клиническое и рентгенологическое подтверждение диагноза. В пользу бактериальной природы заболевания свидетельствовала манифестная лабораторная активность.

У подавляющего большинства (76,2%) больных была диагностирована очаговая/очагово-сливная бронхопневмония, 23,8% детей имели сегментарное поражение легких. При обеих формах пневмонии заболевание клинически характеризовалось среднетяжелым и тяжелым течением, поражением преимущественно нижних долей с правосторонней или двусторонней локализацией и вовлечением в патологический процесс достаточно большого количества сегментов. Следует отметить, что, по данным рентгенологического обследования, очаговая/очагово-сливная инфильтрация выявлялась преимущественно у детей 3—6 и 7—10 лет, сегментарный бронхолегочный процесс был характерен для пациентов более старшего возраста (11—15 лет). Наиболее частым осложнением у больных с очаговой/очагово-сливной инфильтрацией являлись ателектазы (у 63,6%). У большинства (58,5%) пациентов с сегментарной пневмонией заболевание протекало с плевральной реакцией. На фоне текущего бронхолегочного процесса у детей младшего возраста в 10,2% случаев наблюдался синдром бронхиальной обструкции, связанный, как правило, с явлениями дискринии. У небольшого количества (3,4%) пациентов с сегментарным бронхолегочным процессом заболевание имело осложненное течение, обусловленное либо деструкцией легочной ткани с формированием внутрилегочного абсцесса либо серозно-фибринозным плевритом (у 1,7%).

При проведении комплексного микробиологического и иммуносерологического исследований пневмококковая инфекция (изолированная и в ассоциации) была документирована у 66,1% больных. Существенно меньшую этиологическую роль играли другие микроорганизмы — *H. influenzae* (у 12,7%), *S. viridans* (у 7,6%), *B. catarrhalis* (у 5,1%). Следует отметить, что пневмококковая этиология внебольничной пневмонии чаще наблюдалась в группе детей школьного возраста (7–10 лет), *H. influenzae* выявлялась преимущественно у детей в возрасте 3–6 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика антибактериальной терапии на догоспитальном этапе

На амбулаторном этапе подавляющее большинство (88,9%) детей с признаками внебольничной пневмонии уже с первых дней болезни получали антибактериальную терапию, и только 11,1% пациентам антибактериальные лекарственные средства не назначались. Препаратами выбора для стартового лечения внебольничных пневмоний в 57,6% случаев были препараты пенициллинового ряда. Из них наиболее часто использовались ампициллин внутрь (у 21,2% детей), амоксициллин (у 19,5%), амоксициллин/клавуланат (у 16,9%). Обращало внимание достаточно частое назначение ампициллина внутрь, что, с нашей точки зрения, нецелесообразно в связи с невысокой (35–40%) биодоступностью препарата, зависимостью от приема пищи, созданием низких концентраций в биологических жидкостях организма, в частности в мокроте [7].

Макролиды, согласно нашим наблюдениям, использовались реже — у 22 (18,6%) больных. Из них препаратами выбора были мидекамицин (у 8,5% детей) и эритромицин (у 4,2%). Согласно источникам литературы, мидекамицин довольно популярен в амбулаторной практике, однако он недостаточно активен в отношении грамположительных кокков ввиду наблюдаемого в последние годы нарастания резистентности возбудителей [8].

Необоснованным представляется и назначение эритромицина, который обладает невысокой биодоступностью (30–65%), вызывает диспепсические явления со стороны органов желудочно-кишечного тракта и имеет клинически значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами, в частности ингибирует метаболизм и усиливает эффект ксантинов (теофиллин), глюкокортикоидов (метилпреднизолон), сердечных гликозидов и пр., что повышает риск развития нежелательных реакций [8]. Кроме того, эритромицин

и его метаболиты образуют стойкие соединения с цитохромом Р-450, угнетая его активность, что при одномоментном назначении лекарственных средств нарушает биотрансформацию в печени и снижает скорость их элиминации [9]. К тому же эритромицин не активен в отношении пневмотропных возбудителей.

С нашей точки зрения, предпочтительнее назначение 15-членного макролида — азитромицина, который через 24–96 ч после приема имеет концентрацию в слизистой оболочке бронхов в 200 раз, а в бронхиальном секрете в 80 раз превышающую сывороточную [2]. По мнению ряда исследователей, более значительные концентрации в бронхиальном секрете создаются такими макролидами, как кларитромицин и спирамицин [2]. В наших наблюдениях азитромицин назначался в 2,5% случаев, спирамицин — в 3,4%.

Ко-тримоксазол назначался 8,5% детям в возрастной группе 7–11 лет. Назначение ко-тримоксазола неоправдано ни клинической эффективностью, ни микробиологической активностью, в связи с риском тяжелых нежелательных реакций и высокой резистентностью основных возбудителей пневмонии у детей. По данным многоцентрового исследования ПЕГАС, уровень резистентности пневмококка к ко-тримоксазолу составляет 53,4% [8]. Препарат содержит сульфаниламид — сульфаметоксазол и триметоприм. Последний нарушает превращение фолиевой кислоты в активную форму, что приводит к ее недостаточности в организме ребенка [9]. Это выражается в нарушении регенерации и трофики тканей, нарушении кроветворения, снижении функций печени и почек. У детей младшего возраста потребность в фолиевой кислоте достаточно высокая, в связи с чем чаще отмечается ее дефицит.

Удельный вес гентамицина и линкомицина в терапии внебольничных пневмоний составлял 3,4 и 0,8% соответственно. Назначение гентамицина совершенно не оправдано, так как он абсолютно не имеет активности в отношении наиболее частых возбудителей внебольничной пневмонии в детском возрасте и нежелательные ото- и нефротоксичные эффекты [7, 10]. Структура антибактериальной терапии на амбулаторном этапе представлена на рис. 1.

Анализ полученных результатов позволил выявить типичные ошибки стартовой антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, которые, возможно, привели к госпитализации наблюдавшихся пациентов:

- необоснованное назначение антибактериальной терапии, которое часто имеет место из-за сложности дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными процессами, что с учетом отсутствия влияния на течение вирусной инфекции совершенно не оправдано;

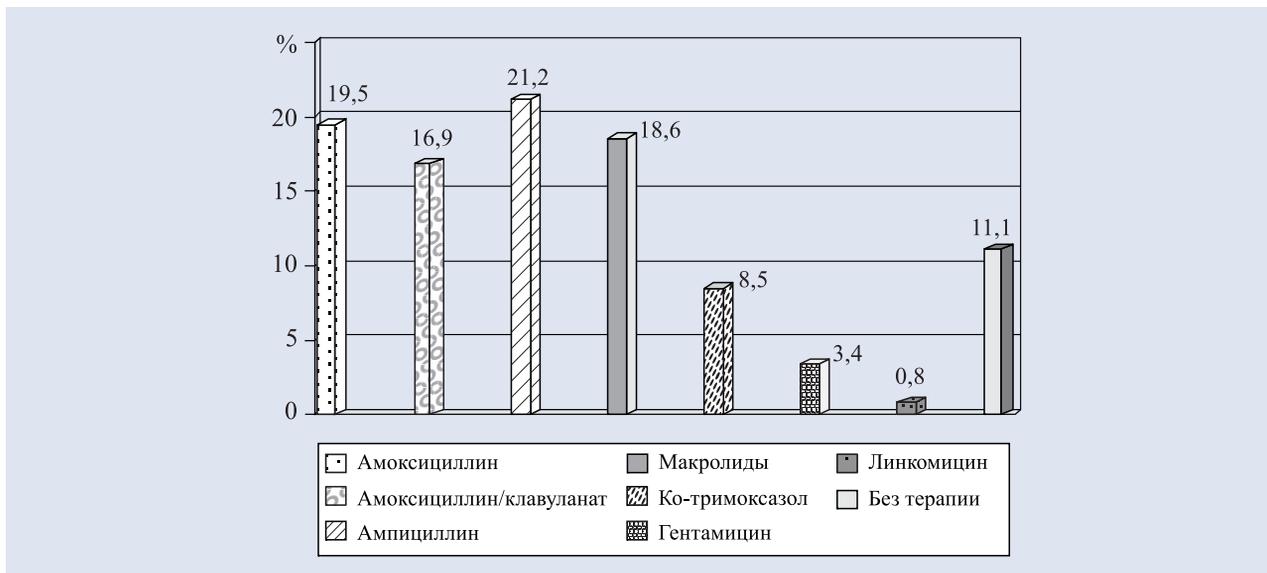


Рис. 1. Стартовая антибактериальная терапия на амбулаторном этапе (в %).

- назначение неадекватно малых доз антибиотика без учета возраста больного и тяжести течения заболевания (у 49,2% детей);
- назначение коротких курсов антибактериальной терапии (у 38,1%);
- нарушение кратности введения лекарственного средства вследствие недооценки фармакодинамики препарата (у 16,1%);
- назначение антибактериального препарата без учета спектра действия (ко-тримоксазол, гентамицин);
- недооценка безопасности препарата в детской практике (гентамицин, ко-тримоксазол, эритромицин).

Характер антимикробной терапии амбулаторного этапа лечения внебольничных пневмоний влиял на выбор антибактериального препарата при госпитализации.

Характеристика антибактериальной терапии в стационаре

Анализ эффективности антибактериальной терапии в стационарных условиях показал, что препаратами первого ряда при внебольничных пневмониях в подавляющем большинстве (89,8%) случаев были β-лактамы. Структура стартовой антибактериальной терапии на госпитальном этапе лечения представлена на рис. 2.

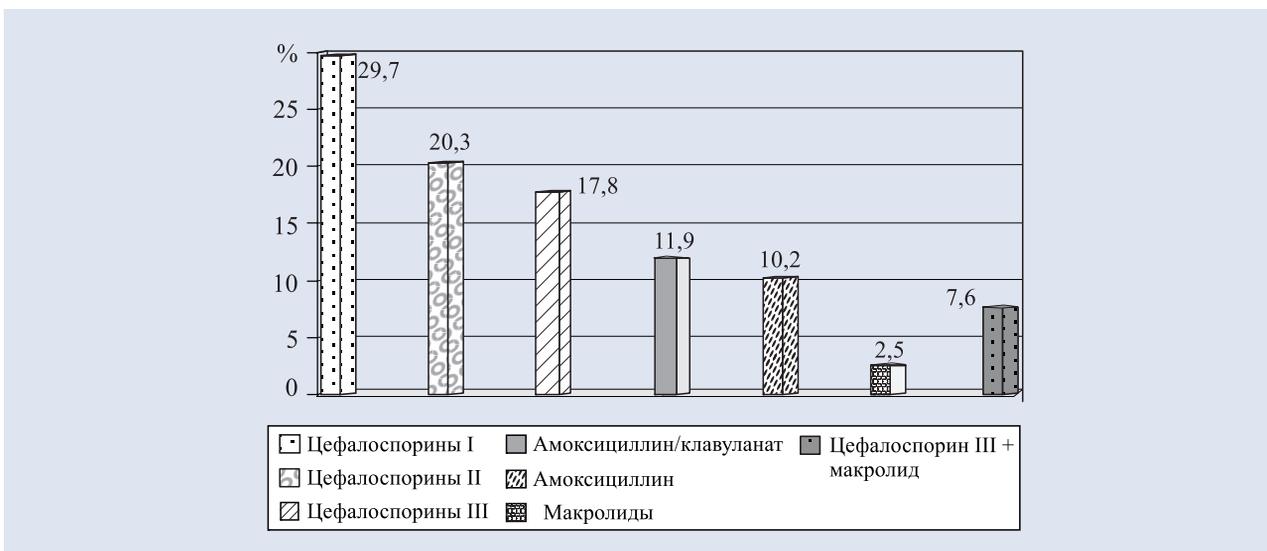


Рис. 2. Стартовая антибактериальная терапия в стационаре (в %).

Следует отметить, что наиболее часто использовались цефалоспорины (67,8%), что связано с относительно широким спектром их действия на ведущие пневмотропные возбудители, достаточно высокой клинической эффективностью, низкой токсичностью, бактерицидным характером воздействия на клеточную стенку микроорганизмов (на пенициллинсвязывающие белки бактерий). Известно, что для цефалоспоринов (от I к III поколению) характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению антимикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов при некотором понижении активности в отношении грамположительных бактерий [8].

В наших наблюдениях самыми назначаемыми стартовыми антибиотиками в стационаре были цефалоспорины I поколения. Причем препаратом выбора наиболее часто являлся цефазолин, который, как известно, при парентеральном введении способен создавать высокие бактерицидные концентрации в органах и тканях. Однако анализ результатов назначения данного препарата 35 (29,7%) пациентам показал эффективность монотерапии только у 14 из них. В связи с отсутствием положительной динамики через 48–72 ч 10 больным потребовалась смена антибиотика, а 11 детям был назначен дополнительно второй антибиотик.

Причины низкой эффективности цефалоспоринов I поколения, и в частности цефазолина, связаны прежде всего с их фармакологическими особенностями [8], а именно:

- узким спектром действия на грамположительные кокки;
- невысокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий;
- клинически незначимой активностью в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, имеющих существенное значение в этиологии современных бронхолегочных заболеваний;
- природной резистентностью цефалоспоринов I поколения к пневмококкам.

Цефалоспорины II поколения как стартовые антибактериальные препараты использовались также достаточно широко — у 24 (20,3%) пациентов. Однако высокая себестоимость этих лекарственных средств ограничивала их применение. Следует отметить хорошую клиническую эффективность антибиотиков этой группы в связи с более широким спектром действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Причем при сходном антимикробном спектре цефуросим более активен в отношении *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., а также *Haemophilus* spp. и *M. catarrhalis* ввиду устойчивости к гидролизу их β-лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими

ферментами [8]. Ступенчатая терапия препаратом цефуросим натрия (парентеральная форма) и цефуросим аксетил (внутри) проведена у 15 (12,7%) больных. Смена препарата в связи с отсутствием эффекта была произведена у 2 детей, дополнительный курс антибиотикотерапии потребовался 7 больным.

Цефалоспорины III поколения назначались реже. Показанием к их применению были тяжелые формы внебольничных пневмоний или осложненные варианты заболевания [11]. Нередко эти лекарственные средства рассматривались как альтернативные антибактериальные препараты при отсутствии эффекта стартовой терапии и применялись вторым курсом лечения. Самыми назначаемыми антибиотиками данной группы цефалоспоринов являлись цефотаксим и цефтриаксон, поскольку именно они обладают высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., а значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет достаточно высокую чувствительность к указанным препаратам. Эта же закономерность характерна и для зелениющих стрептококков. Цефотаксим хорошо проникает во все органы и ткани, создавая достаточно высокие концентрации в мокроте и бронхиальном секрете [8].

В наших наблюдениях в качестве стартовой терапии цефотаксим был назначен 21 (17,8%) пациенту и 9 (7,6%) детям — в комбинации с макролидами. Положительная клинико-рентгенологическая динамика отмечалась у 16 из 21 ребенка, дополнительный курс антибактериального лечения потребовался 5 больным. Пациенты, которым была проведена комбинированная терапия, имели более быструю обратную динамику воспалительного процесса и не нуждались в дополнительном назначении антибиотиков.

Ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) были назначены при поступлении в стационар 14 (11,9%) больным. Монотерапия одним курсом была проведена у 8 детей, 2 пациентам потребовалась смена препарата ввиду отсутствия положительной клинической динамики в первые 48–72 ч лечения, а 4 больным для выздоровления был необходим второй курс антибиотика. Таким образом, наши данные свидетельствовали о некотором снижении эффективности ингибиторозащищенных пенициллинов в лечении внебольничных пневмоний.

Из группы полусинтетических пенициллинов наиболее применяемым препаратом в стационарном лечении был амоксициллин, по-видимому, в связи с широким спектром его действия против наиболее вероятных возбудителей внебольничных пневмоний и сохраняющейся устойчивостью к большинству β-лактамаз. Амоксициллин чаще

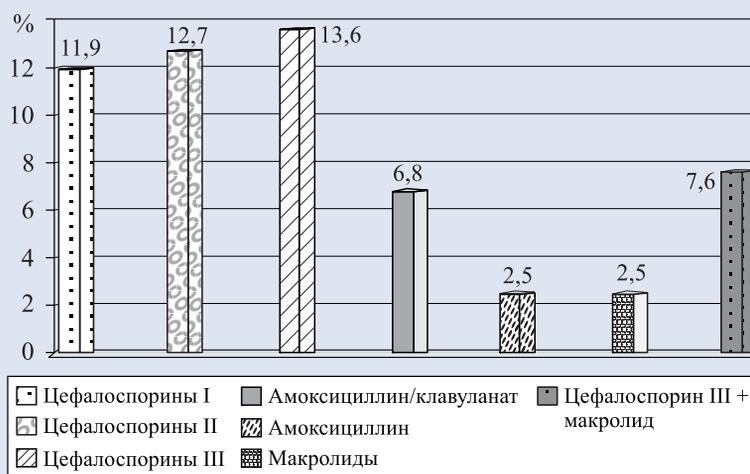


Рис. 3. Эффективность антибактериальной терапии на этапе госпитального лечения (в %).

назначался детям, не получавшим антимикробную терапию на догоспитальном этапе (12 детей, или 10,2%). Положительная динамика при терапии одним курсом была отмечена у 3 больных, смена препарата потребовалась 3 детям, применение второго курса антимикробной терапии — 6 больным.

Макролиды в стационарных условиях назначались преимущественно в качестве альтернативных лекарственных средств, вторым курсом терапии. В качестве стартового антибиотика макролиды применялись не часто — только у 3 (2,5%) пациентов с бактериологически доказанной чувствительностью микрофлоры или при наличии у ребенка коморбидных аллергических заболеваний. Препаратами выбора были азитромицин, рокситромицин, спирамицин.

Препараты других фармакологических групп (левомицетин, линкомицин) являлись антибиотиками второго ряда и назначались у небольшого числа больных (7,6%) с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов.

Характеристика эффективности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний на этапе госпитального лечения представлена на рис. 3.

При необходимости смены антибиотика в первые 48—72 ч (у 18 пациентов) предпочтение отдавалось цефалоспорином II поколения (цефуроксим), цефалоспорином III поколения (цефотаксим), ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксициллин/клавуланат). В наших наблюдениях среднее количество курсов антибактериальной терапии с учетом амбулаторного этапа лечения со-

ставляло $1,8 \pm 0,09$, а длительность антибактериальной терапии при неосложненной внебольничной пневмонии — от 7 до 10 сут. Продолжительность назначения антибиотиков зависела от тяжести, особенностей течения пневмонии, наличия осложнений, а также от конкретного возбудителя заболевания.

При анализе антибактериальной терапии, проведенной в условиях стационара, можно отметить снижение эффективности антибактериальных препаратов пенициллиновой группы как защищенных, так и незащищенных форм (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин) и цефалоспоринов I поколения. При этом выявлена эффективность цефалоспоринов II—III поколения, а также комбинированной терапии цефалоспоринов III поколения с макролидами.

Таким образом, наши наблюдения за детьми с внебольничными пневмониями тяжелого и среднетяжелого течения позволяют сделать следующие выводы об эффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии на этапах амбулаторного и госпитального лечения:

- в амбулаторных условиях наиболее эффективными средствами являются препараты группы полусинтетических пенициллинов (амоксициллин) и их защищенные формы (амоксициллин/клавуланат), однако отмечена тенденция к нарастанию резистентности к этим лекарственным средствам;
- в условиях госпитального лечения более эффективны цефалоспорины II — III поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии. Педиатрия 2002; приложение 2: 12—13.
2. Лукьянов С.В. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Пульмонология 2005; приложение 3—7.
3. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumoniae in ambulatory children. *Pediat Infect Dis J* 1999; 18: 2: 98—101.
4. The market for community-acquired pneumoniae therapies will be significantly influenced by increasing levels of antibiotic resistance, states a decision. Northern Light Technology In. PRNewswire via COMTEX. February 2000.
5. Russel W., Steete M.D., Mathew P.T. et al. Current management of community-acquired Pneumonia in children: an algorithmic guideline recommendation. <http://idmedscape.Com/SCP/ILM/1999/v16n01/m6040stee-01.html>.
6. Adler-Shohet F., Liberman J.M. *Set Pediat Infect Dis* 1998; 9: 3: 191—198.
7. Страчунский Л.С. (ред.) Справочник по антимикробной терапии. МАКМАХ 2006; 279—282.
8. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., Боргес М. (ред.) Практическое руководство антиинфекционной химиотерапии. 2002; 47—57: 79—83: 355—357.
9. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л: Медицина 1989; 221—222: 239.
10. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3: 2: 51.
11. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата. *Consilium medicum* 2002; 4: 1: 16.

Поступила 27.09.07