

УДК

Новые подходы к лечению тяжелых бактериальных инфекций: цефепим в педиатрической практике

Материалы сателлитного симпозиума в рамках ежегодной конференции Немецкого общества по детским инфекциям, 3 июня 2004 г., Майнц, Германия
Chemotherapie Journal 2004; 13(Suppl 27):1-4.

New Approaches to the Treatment of Serious Bacterial Infections: Cefepime in Paediatric Practice

Proceedings of the satellite symposium in the framework of the annual meeting of German Society for Pediatric Infectious Diseases, 3 Jun 2004, Mainz, Germany
Chemotherapie Journal 2004; 13(Suppl 27):1-4.

Введение

В целом, выбор антибиотиков для лечения инфекций у детей ограничен в связи с тем, что многие препараты не разрешены для использования у этой категории пациентов. Это в первую очередь относится к тяжелым инфекциям, возбудителями которых чаще всего являются полирезистентные микроорганизмы, такие как *Enterobacter* spp. или *Pseudomonas aeruginosa*.

В реальной практике многие антибиотики назначаются по показаниям, не указанным в инструкции к препарату или не зарегистрированным для данного препарата. В таких случаях назначение препаратов требует от врача больших временных затрат, так как ему приходится подробно письменно обосновывать подобные назначения. Более того, это предполагает более высокую юридическую ответственность, а также увеличивает риск возникновения затруднений при расчете дозы препарата. С точки зрения безопасности для ребенка, назначение незарегистрированных для применения у детей препаратов или применение антибиотиков по показаниям, не указанным в инструкции, сопряжено с более высоким риском.

В целом ситуация с разрешением применения лекарственных средств в педиатрии складывается таким образом, что дети находятся в невыгодном, по сравнению с взрослыми, положении с точки зрения получения преимуществ, связанных с прогрессом медицины.

В Германии для лечения тяжелых бактериаль-

ных инфекций у детей в арсенале врача, в сущности, имеется всего 3 группы антибактериальных препаратов.

1. *Пиперациллин*. Этот препарат из группы уреидопенициллинов имеет ограниченное применение при тяжелых инфекциях в связи со способностью его разрушаться бактериальными ферментами β -лактамазами. Несмотря на то что в комбинации с тазобактамом устойчивость пиперациллина к действию β -лактамаз значительно повышается, в Германии у детей в возрасте до 12 лет этот препарат разрешен только для лечения интраабдоминальных инфекций.

2. *Цефалоспорины с широким спектром активности*, к которым в первую очередь относятся цефалоспорины 3-й и 4-й групп (табл. 1).

3. *Карбапенемы* – имипинем и меропенем.

Цефепим

Цефепим (Максипим®) является парентеральным цефалоспорином, который по классификации, принятой Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха, относится к группе 4. По сравнению с цефалоспоридами групп 3а и 3б цефепим имеет определенные преимущества при лечении инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, а также действует на некоторых возбудителей, устойчивых к цефалоспоридам группы 3. Цефепим существует на мировом фармацевтическом рынке достаточно долго. С января

Таблица 1. Классификация цефалоспоринов, предложенная Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха

Группа	Международное непатентованное название	Торговое название*
1	Цефазолин	Элзограм
2	Цефуроксим	Зинацеф
	Цефотиам	Спицеф
3а	Цефотаксим	Клафоран
	Цефтриаксон	Роцефин
	Цефтизоксим	Цефтикс
3б**	Цефтазидим	Фортум
4	Цефепим	Максипим
5***	Цефокситин	Мефокситин

2004 г. он разрешен в Германии для применения у грудных детей и детей старшего возраста по следующим показаниям:

- пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей;
- сепсис;
- бактериальный менингит;
- в качестве эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики цефепима изучены в исследованиях у детей грудного и старшего возраста (табл. 2).

В трех фармакокинетических исследованиях, в которые было включено 88 детей в возрасте от 2 мес до 16 лет, при введении цефепима в дозе 50 мг/кг максимальная концентрация в сыворотке крови составляла 182,5 мг/л. В спинномозговой жидкости через 30 мин после введения концентрация препарата составляла 5,7±7,3 мг/л, а через 8 ч – 3,3±2,8 мг/л. Таким образом, концентрации цефепима, достигавшиеся в сыворотке крови и ликворе, были выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для наиболее распространенных возбудителей.

В исследовании, включавшем 10 недоношенных детей, период полувыведения цефепима составил 8,5±5,8 ч, максимальная концентрация в сыворотке крови – 141,8±59,9 мг/л. В этом исследовании недоношенные дети получали цефепим в дозе 50 мг/кг

* Приводятся торговые названия, представленные в материалах данного сателлитного симпозиума; ** цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью; *** цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (Примеч. редакции).

каждые 12 ч. Так как достигавшаяся в сыворотке крови концентрация препарата была значительно выше МПК для *P. aeruginosa*, был сделан вывод, что у этой категории пациентов можно использовать более низкую дозу цефепима.

Дозирование

У детей в возрасте от 1 до 2 мес рекомендуемая доза цефепима составляет 30 мг/кг каждые 8–12 ч в течение 10 дней, у детей старше 2 мес с массой тела менее 40 кг рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг каждые 8–12 ч в течение 7–10 дней. При бактериальном менингите длительность терапии цефепимом может быть увеличена, если в качестве возбудителя выступают грамотрицательные бактерии.

У детей старше 12 лет при инфекциях легкой и средней степени тяжести цефепим следует вводить внутривенно или внутримышечно в дозе 500–1000 мг каждые 12 ч. При тяжелых инфекциях доза препарата может быть увеличена до 2 г каждые 12 ч, а при очень тяжелых или угрожающих жизни инфекциях цефепим следует вводить в дозе 2 г каждые 8 ч внутривенно. Длительность терапии обычно составляет 7–10 дней, однако при очень тяжелых инфекциях она может быть увеличена.

Резистентность микроорганизмов к цефепиму

При выборе препаратов для антибактериальной терапии основным критерием являются локальные данные по антибиотикорезистентности.

Так, например, в настоящее время наблюдается увеличение частоты метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA). По результатам исследования антибиотикорезистентности, проведенного Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха в 2001 г., частота метициллинорезистентности у стафилококков составила 21%, причем этот показатель может различаться в зависимости от стационара. Несмотря на то, что MRSA являются не более вирулентными, чем метициллиночувствительные штаммы *S. aureus* (MSSA), они обладают устойчивостью к традиционной терапии, что повышает длительность госпитализации и стоимость лечения, а также ухудшает прогноз. MRSA устойчивы не только ко всем бета-лактамам антибиотикам, но также и к фторхинолонам, макролидам и клиндамицину. Активными в отношении MRSA являются препараты из группы гликопептидов (ванкомицин и тейкопланин) и оксазолидинонов (линезолид). В связи с ограниченным количеством антибиотиков, эффективных в отношении MRSA и MSSA, эти препараты не следует использовать в рутинной практике в качестве стартовой эмпирической терапии для предотвращения селекции резистентных

штаммов. В отношении метициллиночувствительных стафилококков, которые по-прежнему составляют наибольшее количество среди выделяемых штаммов *S. aureus*, бета-лактамы антибиотики имеют преимущество, заключающееся в быстром бактерицидном действии этих препаратов.

Streptococcus pneumoniae характеризуются быстрым ростом резистентности к макролидам. Так, в Германии около 25% штаммов пневмококков обладают устойчивостью к макролидам и зачастую характеризуются перекрестной резистентностью к другим классам антибиотиков.

С увеличением продолжительности пребывания ребенка в стационаре или отделении интенсивной терапии большее значение приобретают такие возбудители, как представители семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Как показано на рис. 1, большее количество штаммов *P. aeruginosa* нечувствительны к фторхинолонам и цефтазидиму.

Антимикробная активность цефепима

Цефепим характеризуется высокой активностью *in vitro* в отношении наиболее распространенных бактериальных возбудителей тяжелых инфекций у детей (табл. 3). Суммарная *in vitro* активность его в отношении аэробных микроорганизмов выше, чем у цефалоспоринов 3-й группы, и сравнима с таковой карбапенемов.

Цефепим действует на такие грамположительные микроорганизмы, как стрептококки, включая пневмококки и зеленящие стрептококки, а также на MSSA и коагулазонегативные стафилококки.

Из грамотрицательных бактерий цефепим обладает активностью, в первую очередь, против микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, включая

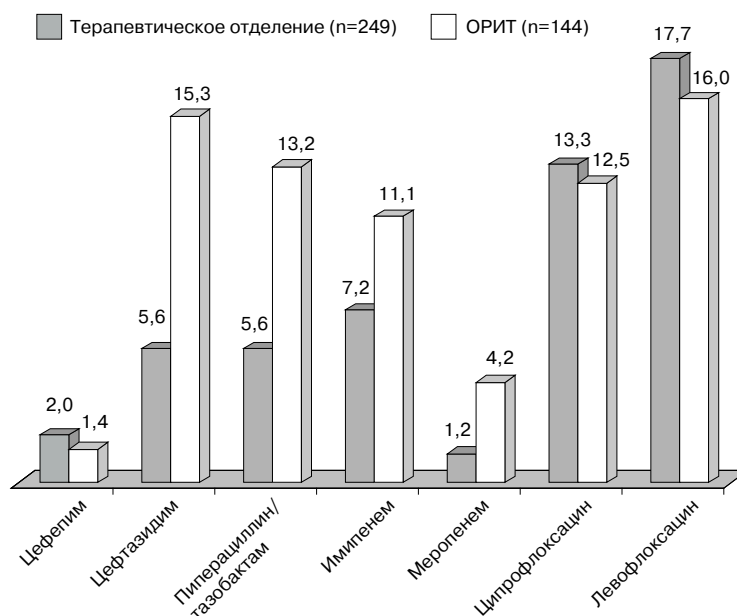


Рис. 1. Антибиотикорезистентность (в %) *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Германии: результаты исследования, проведенного Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха (2001 г.)

некоторые штаммы, устойчивые к цефалоспорином 3-й группы, *Enterobacter* spp., а также в отношении неферментирующих грам(-) бактерий, таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Активность цефепима в отношении *Enterobacteriaceae* выше, чем у цефалоспоринов 3-й группы. Цефепим характеризуется высокой устойчивостью к действию β-лактамаз. В отличие от цефалоспоринов 3-й группы, он не индуцирует гиперпродукцию β-лактамаз класса AmpC и обладает повышенной устойчивостью к действию хромосомной β-лактамазы AmpC, вырабатываемой *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*.

Высокая активность цефепима в Германии может быть объяснена более сдержанным использованием этого препарата по сравнению с цефалоспорином 3-й группы. Однако частота резистентности к цефепиму остается низкой и в тех странах, в которых цефепим широко применяется уже много лет.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры цефепима у детей грудного и старшего возраста (M. Reed et al., 1997)

Фармакокинетические параметры	После введения первой дозы (n=31)	После достижения равновесной концентрации (n=35)
Период полувыведения, ч	1,7±0,4	1,8±0,6
Среднее время удержания, ч	2,3±0,6	2,4±0,9
Объем распределения, л/кг	0,35±0,1	0,33±0,1
Общий клиренс, мл/мин/кг	3,1±0,9	2,8±1,4
Почечный клиренс, мл/мин/кг	1,9±1,1	2,0±1,4

Таблица 3. Антимикробные свойства цефепима

Высокая активность в отношении стафилококков
Высокая активность в отношении пневмококков
Высокая активность в отношении <i>Streptococcus viridans</i>
Высокая активность в отношении <i>Enterobacter</i> spp.
Активность в отношении микроорганизмов семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , устойчивых к цефалоспорином 3-й группы
Устойчивость к действию β -лактамаз, продуцируемых микроорганизмами семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (AmpC)
Низкая частота резистентности у <i>P. aeruginosa</i>

Более того, данные, полученные исследователями из Кливленда (США), показывают, что использование цефепима в качестве стартовой терапии в детском отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 2 лет привело к уменьшению количества пациентов с колонизацией кишечника резистентными микроорганизмами. В начале исследования резистентные штаммы обнаруживались у 27,6% пациентов, тогда как в последние 6 мес продолжающегося второй год исследования этот показатель сократился до 12,9%. Доля пациентов, у которых выделялись антибиотикорезистентные штаммы, снизилась значительно: с 11,6 до 7,4%.

Показания к назначению цефепима

Согласно рекомендациям Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, цефепим может назначаться в качестве препарата выбора при лечении следующих инфекций у детей:

- тяжелая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, пневмония у пациентов с иммунодефицитом;
- сепсис;
- нейтропеническая лихорадка;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, уросепсис;
- бактериальный менингит;
- тяжелые инфекции дыхательных путей.

Инфекции дыхательных путей

Эффективность цефепима у госпитализированных детей со среднетяжелой и тяжелой пневмонией изучалась в трех сравнительных и одном нерандомизированном клинических исследованиях. Доза препарата в этих исследованиях составляла от 100 до 150 мг/кг в сутки в 2 или 3 введения. В контрольной группе дети получали цефтазидим, цефотаксим или цефуроксим. Эффективность терапии цефепимом в этом исследовании составила более 90%. Неэффективность лечения чаще всего наблюдалась у

детей с вирусными инфекциями или инфекциями, вызванными микоплазмой.

Инфекции мочевыводящих путей

Проведено два клинических исследования, в которые было включено 495 госпитализированных детей (от 1 мес до 12 лет) с осложненными инфекциями мочевыводящих путей или пиелонефритом, из которых в оцениваемую популяцию вошли 379 пациентов. В качестве препарата сравнения использовался цефтазидим. Частота эрадикации возбудителя (микробиологическая эффективность), частота клинического выздоровления, а также переносимость препаратов были сравнимы в обеих группах терапии. Согласно рекомендациям Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, цефепим может использоваться в качестве препарата выбора для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, пиелонефрита и уросепсиса.

Менингит

При бактериальном менингите антибактериальная терапия должна начинаться незамедлительно и включать препараты, активные в отношении всех наиболее вероятных возбудителей согласно локальным данным по антибиотикорезистентности. Эффективность цефепима изучалась в двух сравнительных клинических исследованиях, проведенных в Панаме и включавших 345 пациентов, препаратами сравнения в которых были цефотаксим и цефтриаксон. Наиболее распространенными возбудителями менингита были *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *S. pneumoniae*. В этих исследованиях клиническая эффективность составила 75% в группе цефепима и 78% в группе сравнения. Это нашло свое отражение и в рекомендациях Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, которые в качестве препарата выбора при бактериальном менингите у детей, начиная с 6-й недели жизни, предлагают использовать цефепим, цефотаксим и цефтриаксон. Микробиологическая эффективность (эрадикация возбудителя) цефепима при менингите, вызванном *H. influenzae*, составила около 96% (в группе сравнения – 95%), при менингите, вызванном *N. meningitidis*, – по 95% в обеих группах терапии; при менингите, вызванном *S. pneumoniae*, – около 94% (в группе сравнения – 89%).

Нейтропеническая лихорадка у онкологических пациентов

Инфекция является одним из частых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. Так, в одном исследовании у 304 пациен-



Рис. 2. Факторы, способствующие развитию инфекции у онкологических пациентов с нейтропенией (на фоне интенсивной противоопухолевой терапии).

тов, получавших интенсивную противоопухолевую терапию, было зарегистрировано 855 эпизодов инфекции (2,8 случая инфекции на одного пациента). В 61,2% случаев наблюдалась лихорадка неясного генеза, в 32,1 % случаев – инфекции, подтвержденные микробиологическими методами. В 6,7% случаев инфекция была выявлена во время клинического обследования или при рентгенологическом исследовании. Среди многочисленных факторов наиболее опасными для онкологических пациентов является снижение количества циркулирующих гранулоцитов с одновременным нарушением их функции, а также поражение слизистых оболочек, являющихся естественными защитными барьерами, и изменение состава эндогенной микрофлоры (рис. 2).

У пациентов с гранулоцитопенией, как правило, отсутствуют специфические признаки какой-либо инфекции, поэтому лихорадка может указывать только на возможное наличие инфекции и, таким образом, является суррогатным маркером. В связи с тем, что у пациентов с гранулоцитопенией инфекции часто протекают в фульминантной форме и сопровождаются летальным исходом, начинать антибактериальную терапию у них следует незамедлительно. Наиболее распространенными возбудителями нейтропенической лихорадки с фульминантным течением являются *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* и *Proteus* spp. Коагулазонегативные стафилококки чаще всего являются возбудителями при

катетер-ассоциированных инфекциях, которые, как правило, не представляют непосредственной угрозы для жизни пациентов. Более того, возбудителями нейтропенической лихорадки могут быть вирусы (например, вирус простого герпеса, вирус *varicella-zoster*, цитомегаловирус), патогенные грибы (например, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis carinii*) или простейшие (*Toxoplasma gondii*).

Эмпирическая антибактериальная терапия должна перекрывать широкий спектр возбудителей, особенно стрептококки и *P. aeruginosa*. Препараты следует вводить внутривенно. Не рекомендуется использовать у детей препараты для перорального приема. Более того, важно, чтобы выбранный препарат обладал низкой токсичностью. При выборе антибиотика также следует учитывать локальные эпидемиологические данные, характеризующие структуру возбудителей и их антибиотикорезистентность, а также характеристики пациента.

В настоящее время при неосложненной нейтропенической лихорадке предпочтение отдается **монотерапии**. Монотерапию легче применять и, по сравнению с комбинированной терапией, она обладает лучшей переносимостью. Так, например, в качестве препаратов для монотерапии можно использовать цефепим или карбапенемы.

Цефтазидим имеет широкий спектр активности против грамотрицательных микроорганизмов, в том числе против *P. aeruginosa*. Однако при этом он характеризуется более низкой активностью в отноше-

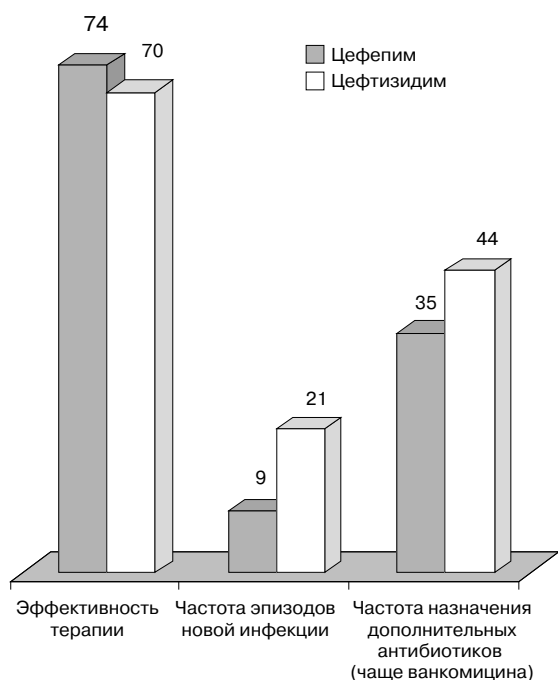


Рис. 3. Сравнительная эффективность (в %) цефепима и цефтазидима при лечении нейтропенической лихорадки у детей со злокачественными новообразованиями (n=104)

нии грамположительных возбудителей, включая стафилококки, пневмококки и зеленящие стрептококки, и ограниченной активностью в отношении *Enterobacter* spp. и штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β -лактамазы AmpC. Цефепим имеет также широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*. При применении цефепима у пациентов с нарушенной функцией почек, как и для всех цефалоспоринов, необходима проводить коррекцию дозы.

В одноцентровом открытом клиническом исследовании (III фаза) сравнивались результаты эмпирической терапии онкологических пациентов в возрасте от 2 мес до 18 лет при использовании цефепима и цефтазидима, которые вводились в дозе 50 мг/кг каждые 8 ч. В популяцию для оценки эффективности препаратов вошли 68 из 104 пациентов. Критериями эффективности терапии были: снижение температуры тела, уменьшение клинических проявлений инфекции и эрадикация этиологически значимого возбудителя без изменения используемого в исследовании режима терапии. Клиническая эффективность терапии составила 74% в группе

цефепима и 70% в группе цефтазидима. Коррекция режима антимикробной терапии потребовалась у 35% пациентов, получавших цефепим, и у 44% пациентов, получавших цефтазидим. Частота эпизодов новой инфекции составила 9 и 21% у пациентов, получавших соответственно цефепим и цефтазидим (рис. 3).

Для **комбинированной терапии** могут применяться цефтазидим, цефепим, имипенем или пиперациллин/тазобактам, каждый в комбинации с аминогликозидом, при этом в связи с ото- и нефротоксичностью аминогликозидов целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Использование в рутинной практике гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин) в качестве препаратов стартовой терапии без знания локальной картины антибиотикорезистентности нежелательно в связи с возможностью селекции резистентных штаммов энтерококков. Эти антибиотики могут применяться для направленной терапии на основании результатов микробиологического исследования.

При длительности лихорадки более 48–72 ч и особенно при ухудшении клинического состояния пациента необходимо проводить коррекцию стартовой терапии, например, путем дополнительного назначения антибиотика из группы гликопептидов. При длительности лихорадки более 3–5 дней следует рассмотреть вопрос о назначении противогрибковых препаратов.

Длительность лечения антибиотиками зависит от наличия факторов риска, сопутствующих заболеваний и выраженности иммуносупрессии у ребенка. Например, антибактериальная терапия может быть прекращена через 24–48 ч после снижения температуры тела у ребенка. Открытым остается вопрос, следует ли продолжать лечение вплоть до восстановления функции кроветворения или нет?

Заключение

Таким образом, цефепим является первым цефалоспорином IV поколения, который во многих европейских странах и США одобрен для лечения инфекций у детей, начиная с одного или двух месяцев жизни. Цефепим показан при сепсисе, тяжелой пневмонии, осложненных инфекциях мочевыводящих путей и пиелонефрите, бактериальном менингите, а также в качестве стартовой эмпирической терапии нейтропенической лихорадки у детей со злокачественными новообразованиями.