

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2003

М. С. Савенкова, Л. М. Коробко, Г. Г. Коцыганова, А. А. Знаменская, В. И. Крючко

ПРИМЕНЕНИЕ ИМИПЕНЕМА (ТИЕНАМ) ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии РГМУ;

Морозовская детская городская клиническая больница

(глав. врач засл. врач РФ, акад. РАЕН, проф. Корнюшин М. А), Москва

Антибактериальная терапия тяжелых инфекционных заболеваний у детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) заслуживает особого внимания и отношения, поскольку от своевременно и правильно назначенного лечения нередко зависит жизнь больного. В настоящее время одной из ведущих причин смерти, особенно детей раннего возраста и пожилых людей, продолжает оставаться бактериальная инфекция.

В последнее десятилетие изучению нозокомиальных (или внутрибольничных) инфекций, стали уделять большое внимание. Отличительной особенностью этих инфекций является быстрое и тяжелое течение таких заболеваний, как пневмония и сепсис. Нозокомиальные инфекции характеризуются деструктивными процессами жизненно важных органов, наличием агрессивных возбудителей (синегнойная и кишечная палочки, протей, клебсиеллы), снижением иммунитета. Важную роль в развитии тяжелой инфекции играет устойчивость возбудителя к антибиотикам, чем объясняется неэффективность лечения.

Известно, что основу базисного лечения бактериальной инфекции составляет рациональная антибактериальная химиотерапия. Решение о назначении антибактериальных препаратов обычно принимается в первые часы при поступлении ребенка в стационар.

При выборе антибиотика врач-реаниматолог должен учесть давность инфекционного процесса, объем воспалительного процесса, эффективность проводимой терапии до поступления в стационар, аллергоянамнез, возможность наличия смешанной микрофлоры. Перед началом лечения необходимо назначить обследование (микробиологическое, серологическое, вирусологическое и др.), решить вопрос о назначении монотерапии антибиотиком или применении комбинированного лечения, определить пути введения антибиотика (внутривенный, внутримышечный, пероральный), определить продолжительность антибактериальной терапии.

Наиболее эффективной терапия будет в том случае, если установлены возбудители и определена чувствительность к ним антибиотиков. Однако на практике бактериологическое исследование мокроты, мазков из зева, плевральной жидкости и др. требует времени и его результаты могут быть получены лишь через 3–4 дня. Нередко этиологическая диагностика может продолжаться и дольше (до 10-го дня). Необходимо учитывать, что в последние годы увеличивается рост инфицированности детей хламидийными и микоплазменными возбудителями (от 9,8% до 47,5%), поэтому при выборе антибиотика следует учитывать возможность наличия этих инфекций [2, 7, 10, 12].

Большое значение в последнее время уделяется проблеме стартовой антибактериальной терапии. [1, 6, 8, 9, 11, 13]. По результатам проведенных исследований, эмпирическая антибактериальная терапия ОРИТ бывает неадекватной в 22–73% случаев. Неадекватная стартовая антибактериальная терапия в 2–3 раза увеличивает риск летальных исходов [13].

На международной конференции по интенсивной терапии и неотложной медицине (2001) с присутствием специалистов Европы и Латинской Америки было принято международное соглашение по перечню определенных подходов в лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), основу которого составил де-эскалационный подход, направленный на нераспространение и ликвидацию инфекционного процесса [13].

Эта проблема обсуждалась также в марте 2001 г. в Бельгии, где состоялся 21-й Международный Симпозиум по интенсивной терапии и неотложной медицине. При подготовке этого симпозиума большой группой экспертов были детально проанализированы причины неадекватной ургентной антибактериальной терапии и разработаны рекомендации по повышению ее эффективности. Эти рекомендации соста-

вили основу нового, де-эскалационного подхода, направленного на полную ликвидацию инфекционного процесса. Таким образом, новый термин — де-эскалационная терапия — обозначает эмпирическое антиинфекционное лечение, отличающееся двумя важными характеристиками, — широким стартовым антибактериальным спектром, который дает высокую степень охвата наиболее вероятных возбудителей, и последующим (от 48 до 72 ч) переходом на терапию суженного спектра на основании микробиологических данных для более конкретного охвата патогенного возбудителя (возбудителей).

Начиная лечение антибиотиками широкого спектра действия при угрожающих состояниях, клиницист не должен упускать из виду микробиологический диагноз и переключаться на антибиотики узконаправленного спектра действия сразу, как только это будет возможно [14].

10 лет назад у нас в стране начали применять новые β-лактамные антибиотики — карбапенемы. Одним из первых и основным на сегодняшний день остается Тиенам (импенем/циластин) фирмы «Merck Sharp and Dohm». Тиенам отвечает основным требованиям, предъявляемым на сегодняшний день к идеальному антибиотику, — бактерицидным действием, ультрашироким спектром действия, устойчивостью к β-лактамазам, чувствительностью к синегнойной палочке, эффективной концентрацией в крови, моче и тканях, низким процентом возникновения побочных реакций (аллергические, токсические, дисбактериоз). Тиенам обычно назначают эмпирически как препарат первого ряда при крайне тяжелых состояниях — инфекциях дыхательных путей, интраабдоминальных инфекциях, сепсисе, гинекологических заболеваниях, инфекциях костей и суставов, кожи, мягких тканей, бактериальных эндокардитах, у онкологических больных при иммунодефицитных состояниях.

В последние годы появились работы по клиническому применению Имипенема у взрослых [3, 5]. Единичные работы посвящены применению Тиенама в педиатрии [4].

Целью нашей работы явилось представление собственных результатов и опыта практического применения Тиенама в ОРИТ у детей с тяжелыми формами бактериальной инфекции.

В ОРИТ МДГКБ в течение 10 лет мы применяли Тиенам в качестве монотерапии у 55 больных различного возраста (до 3 лет — 22 ребенка, от 3 до 9 лет — 23, старше 9 лет — 10 детей).

1-я группа состояла из 25 детей с нозокомиальной пневмонией, в том числе осложненной сепсисом. В данную группу вошли дети с тяжелыми формами пневмоний — двусторонние, полисегментарные, деструктивные с осложнениями в виде пиоторакса, пиопневмоторакса.

2-я группа состояла из 18 детей с перфоративным аппендицитом и перитонитом. В данную группу включены больные с тяжелыми гангренозными и

деструктивными формами аппендицита, осложненными спаечной непроходимостью.

3-я группа состояла из 12 больных с различными формами острого лейкоза (лимфобластный, моноblastный, миелобластный), а также сахарного диабета, у которых развилась тяжелая пневмония.

В качестве традиционной стартовой антибактериальной терапии в ОРИТ применяли общепринятую комбинацию антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины с аминогликозидами и метронидазол). Однако, несмотря на проведенные несколько курсов антибактериальной терапии, у 87% наблюдавшихся нами больных развивались различные бактериальные осложнения, у 76% больных отсутствовал эффект от проводимого лечения, связанный с устойчивостью микрофлоры к перечисленным выше антибиотикам. Следует учитывать, что помимо антибактериальной терапии, все дети получали внутривенно капельно комплексную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

У всех пациентов в динамике на фоне проводимой терапии параллельно проводили оценку основных параметров — ЧСС, ЧД, АД, КОС. Исследовали показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, данные рентгенологического обследования. Помимо этого, нами были выполнены бактериологические исследования у всех пациентов. В качестве материала для микробиологического исследования использовали смывы секрета из трахеи, посевы гноя из брюшной и плевральной полостей, отделяемое из ран. Определяли также чувствительность к Тиенаму выделенной микрофлоры.

Основная микрофлора, выделенная у наблюдавшихся нами больных, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Основные патогенные возбудители тяжелых бактериальных инфекций у детей в ОРИТ

Возбудители	Частота, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,0
<i>Enterobacter spp.</i>	23,6
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	27,2
<i>Chlamidia pneumoniae, trachomatis</i>	12,7
<i>Mycoplasma pneumoniae, hominis</i>	10,9

У реанимационных больных в основном выделялась смешанная микрофлора (84%), причем в 92% случаев устойчивая к основным антибиотикам (цефалоспорины, аминогликозиды) и чувствительная к Тиенаму.

У наблюдавшихся нами больных Тиенам назначали в связи с особой тяжестью основного заболевания, при развитии гнойных осложнений и критических

ситуаций у детей, находившихся на ИВЛ, после оказания реанимационных мероприятий в результате констатированной клинической смерти, эндотоксикнового шока, при проведении оперативных манипуляций (лапаротомия, торакоцентез, дренирование брюшной полости и легких), экстубации и интубации легких.

Тиенам вводили внутривенно капельно в течение 10 дней. Дозы рассчитывали согласно инструкции: при массе тела до 40 кг — 15 мг/кг массы тела, более 40 кг — взрослые дозы через 6–8-часовые интервалы. Продолжительность инфузии — не менее 20–30 мин. Суточная доза не превышала 2 г.

При назначении Тиенама мы учитывали характер инфекционного процесса, продолжительность заболевания, неэффективность предыдущих курсов тера-

пии. В случае необходимости решение о назначении Тиенама принимал консилиум в составе трех специалистов. Поскольку дети поступали в стационар при уже развившихся осложнениях, будучи переведеными из других больниц, либо уже находились на лечении (3-я группа) в стационаре или амбулаторно, Тиенам у большинства детей был назначен на 2-й неделе пребывания в стационаре.

Эффект от проводимой терапии оценивали по динамике основных клинических и лабораторных параметров, представленных в табл. 2.

До назначения Тиенама, все дети находились в состоянии крайней тяжести, высоко лихорадили, несмотря на проводимую терапию. К 3-му дню лечения происходило снижение температуры тела, к 7-му — ее нормализация. Одновременно происходили

Таблица 2

**Динамика основных клиническо-лабораторных показателей
у детей, леченных Тиенамом**

Показатели		Частота, %			
		до лечения	3-й день лечения	5–7-й день лечения	10-й день лечения
Температура тела:	>38° С	100	31	5,5	—
	37,5–37,9° С	—	69	80	5,5
	<37,5° С	—	—	14,5	94,5
Лейкоциты, •10 ⁹ /л:	>20	63,6	—	—	—
	10–19	27,2	69	—	—
	<10	9,2	31	100	100
СОЭ, мм/ч:	>30	83,6	—	—	1,7
	16–29	16,4	23,6	18,2	1,7
	<15	—	76,4	81,8	96,5
Степень интоксикации:	выраженная	100	45,5	20	3,5
	умеренная	—	54,5	40	16,5
	отсутствие	—	—	40	80

Таблица 3

Основные данные истории болезни ребенка Ирины М., 7 месяцев

День болезни	Синдромы	Лечение
3	Интоксикация + круп + лихорадка	Госпитализация, дезинтоксикация
5	Дыхательная недостаточность, пневмония	Интубация, цефамезин
8	Дыхательная недостаточность	Цефтазидим + гентамицин
11	2-сторонняя пневмония	То же
14	Клиническая смерть	Реанимация+ИВЛ
16	Отек легких	Тиенам 125 мг × 4 в/в
18	Восстановление дыхания, положительная рентгенологическая динамика, уменьшение интоксикации	То же + экстубация

положительные сдвиги в клинической картине — уменьшение симптомов интоксикации (к 4–6-му дню лечения), улучшение самочувствия и аппетита. Улучшение наблюдалось также и по данным рентгенологического исследования (уменьшение площади воспаления, количества жидкости в плевральной полости и в полостных образованиях). Отмечалось достоверное снижение лейкоцитоза и СОЭ уже к 3–4-му дням лечения. К 10-му дню лечения состояние всех наблюдавшихся детей уже оценивалось как среднетяжелое.

Следует отметить тот факт, что за первые 3 дня лечения Тиенамом у 78% детей значительно сокращали объем вводимой жидкости (в среднем на 500,0 мл). Было установлено, что на фоне данного антибиотика легче проводилась экстубация у детей, находящихся на длительной ИВЛ. Необходимости проведения повторной интубации ни у кого не было.

В качестве иллюстрации эффективности применения Тиенама проводим наше наблюдение.

Ирина М., 7 месяцев, находилась в стационаре с клиническим диагнозом: ОРВИ (парагрипп + адено-вирус), осложненная двусторонней пневмонией клебсиеллезной этиологии, токсической кардиопатией. В стационаре поступила на 5-й день болезни в тяжелом состоянии (табл. 3). На рентгенограмме органов дыхания справа выявлено малоинтенсивное затемнение во всю ширину легочного поля. Из боксированного отделения по тяжести состояния была переведена в ОРИТ, где в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания и развитием дыхательной недостаточности ребенку была проведена назотрахеальная интубация. Несмотря на проводимую терапию (внутривенно цефамезин + гентамицин), продолжала высоко лихорадить, дважды была проведена попытка экстубации, закончившаяся неудачей. Ребенок вновь был интубирован, однако воспалительные изменения в легких нарастали. На 14-й день болезни произошла остановка дыхания и сердечной деятельности, была констатирована клиническая смерть, проводились реанимационные мероприятия. На рентгенограмме легких на 16-й день болезни — правосторонняя сливная пневмония (см. рисунок); лейкоцитоз — $19,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Состояние крайней тяжести,

выражен отечный синдром, нарушение периферической микроциркуляции, переведена на ИВЛ. С этого дня ребенок стал получать Тиенам внутривенно капельно по 125 мг четырехкратно. Через 2 дня на рентгенограмме органов дыхания отмечена положительная клиническая динамика, уменьшилось количество лейкоцитов в гемограмме до 15,0, затем до $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Ребенок вскоре выздоровел и был выписан домой.

В группе детей с хирургической патологией у 3 крайне тяжелых больных с перфоративным аппендицитом неоднократно проводилась релапаротомия до назначения Тиенама, полностью отсутствовала перистальтика. На 2—3-и сутки лечения Тиенамом стала выслушиваться перистальтика кишечника, состояние значительно улучшилось.

Увеличения размеров печени у детей, получавших Тиенам, не происходило, хотя гепатомегалия до назначения препарата отмечалась у 38% больных. Даже у больных с различными формами лейкозов размеры печени и печеночные ферменты были стабильными.

В аннотации по применению Тиенама в качестве одного из наиболее распространенных побочных эффектов указывается на развитие кишечных расстройств. Учитывая данное обстоятельство, при его назначении мы ожидали развития дисбактериоза. Однако при анализе историй болезни оказалось, что до назначения препарата дисбактериоз у 11 больных уже был выявлен и подтвержден лабораторно. На фоне проводимой терапии происходила нормализация физиологических отложений, уменьшалась кратность дефекации к 3–4-му дням лечения. Для предупреждения стерилизации кишечника мы параллельно с Тиенамом назначали эубиотики и ферментативные препараты.

Положительный эффект от лечения наблюдался у 53 больных (96,4%). Неудачный опыт применения Тиенама имел место у 2 детей. Первому ребенку 6 лет основной диагноз был полностью установлен по-

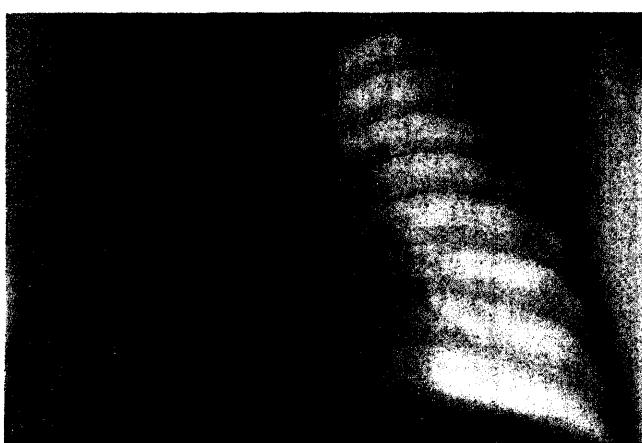


Рисунок. Рентгенограмма легких ребенка Ирины, 7 мес, с двусторонней пневмонией клебсиеллезной этиологии до (а) и на фоне лечения Тиенамом (б).
Объяснения в тексте.

смерто на основании гистологической картины: смешанная инфекция — Коксаки В генерализованная с поражением головного мозга и сердца + синегнойная инфекция с двусторонним поражением легких. На вскрытии обнаружены лишь остаточные проявления пневмонии. Причиной смерти являлся волнообразно протекающий энцефалит энтеровирусной этиологии.

Второй ребенок, 8 месяцев, с летальным исходом имел тяжелую внутриутробную инфекцию цитомегаловирусной этиологии, грипп А и хламидиоз.

По мере накопления опыта работы с препаратом на протяжении 10 лет происходила трансформация клинического мышления. Если в первые годы мы назначали препарат как резервный или в качестве «терапии отчаяния» после неоднократно проведенных курсов антибиотиков, то в последние годы работы мы убедились в необходимости более раннего его назначения при поступлении в стационар. Чем раньше начать лечение у тяжелого больного, тем лучше результат.

Мы провели сравнение эффективности лечения Тиенамом у детей, которым препарат был назначен сразу (1-я группа — 12 больных), и у больных, которым данный антибиотик был назначен после нескольких курсов терапии (2-я группа — 41 больной). Следует отметить, что клинический эффект у больных 1-й группы был выше, чем 2-й. В 1-й группе также было меньшее количество осложнений, сокращались сроки пребывания в стационаре.

Тиенам хорошо переносился детьми, побочных реакций не было. Применение менее активных антибиотиков у данного контингента больных приводило к потере времени, развитию осложнений, морфологической деструкции органов.

Таким образом, Тиенам можно рекомендовать в качестве де-эскалационной терапии у реанимационных больных с тяжелой бактериальной инфекцией, поскольку он является высокоэффективным анти-

биотиком широкого спектра действия. Назначение Тиенама целесообразно в ранние сроки в качестве монотерапии у больных пневмониями, сепсисом, перфоративными нагноительными процессами в брюшной полости и у иммунодефицитных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З. и др. // Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных. — М., 2000.
2. Кузьменко Л. Г., Соколов А. Л., Капустин И. В. и др. // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 15—19.
3. Марютин П. В., Михайлович Д. В., Учваткин В. Г. и др. // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 4. — С. 12—14.
4. Мельникова Н. И., Строганов И. А., Байбарина Е. Н. и др. // Росс.вест. перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 5. — С. 25—28.
5. Савицкая К. И., Насонов В. Н., Нехорошева А. Г. // Клин. фармакология и терапия. — 1994. — № 3 (2). — С. 20—24.
6. Alvarez-Lerma F. // Intensive Care Med. — 1996. — № 22. — P. 387—394.
7. Esposito S., Principi N. // Pediatr. Drugs. — 2001. — № 3 (3). — P. 159—168.
8. Heyland D. K., Cook D. J., Griffith L. et al. // Am. J. Respir. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1246—1256.
9. Kleff M. N., Ward S. // Chest. — 1998. — Vol. 113. — P. 412—420.
10. Lieberman D., Boldur I., Horovitz O. et al. // Infection. — 1996. — Vol. 24, № 2. — P. 109—114.
11. Luna C. M., Vujacich P., Niederman M. S. et al. // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 676—685.
12. Ouchi K., Komura H., Fujii M. et al. // Kansenshogaku Zasshi. — 1999. — Vol. 73, № 12. — P. 1177—1182.
13. Rello J., Galler M., Mariscal D. et al. // Am. J. Respir. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 196—200.
14. Rello J., Diaz E. // Med. — 2000. — Vol. 27. — P. 237—239.