

# ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Более полувека назад клиницисты впервые столкнулись с реальными трудностями в терапии инфекционных заболеваний, что было обусловлено развитием и последующим распространением резистентных к антимикробным препаратам (АМП) возбудителей. С тех пор медицинская наука находится в постоянном поиске решения проблемы неэффективности антибактериальной терапии (АБТ) на фоне динамично меняющейся картины чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Одним из препаратов, преодолевающих наиболее распространенные механизмы резистентности возбудителей, стал амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. Вопреки солидному возрасту, препарат приобретает все большую актуальность для АБТ респираторных бактериальных инфекций и сегодня, оправдывая доверие врачей и ожидания пациентов длительным опытом эффективного и безопасного использования. В обзоре представлены показания к назначению амоксициллина/клавуланата при наиболее часто встречающихся в педиатрической амбулаторной практике инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также ЛОР-органов.

**Ключевые слова:** респираторные бактериальные инфекции, дети, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат, диспергируемые таблетки.

A.V. Golub, PhD in medicine, R.S. KOZLOV, MD, Prof

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Russia's Ministry of Health  
 INHIBITOR-PROTECTED PENICILLINS FOR BACTERIAL RESPIRATORY INFECTIONS IN OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICE

More than half a century ago, clinicians first encountered real difficulties in the treatment of infectious diseases due to the development and subsequent spread of pathogens with antimicrobial resistance (AMP). Since then, medical science has been constantly searching for a solution to the problem of ineffective antibacterial therapy (ABT) against a background of rapidly changing sensitivity of microorganisms to antibiotics. One of the medications which could compromise the most common mechanisms of pathogenic resistance is amoxicillin in combination with clavulanic acid. Despite its long-term use, the drug is becoming increasingly relevant for ABT of respiratory bacterial infections today, justifying the trust of doctors and patients with its long history of effective and safe use. The review tells about indications for amoxicillin/clavulanic acid with regard to the most widespread pediatric infections of the upper and lower respiratory tract and the ENT organs in outpatient settings.

**Keywords:** respiratory bacterial infections, children, antibacterial therapy, amoxicillin/clavulanate, dispersible tablets.

## ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА И ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Респираторные инфекционные заболевания являются самыми часто встречающимися патологическими состояниями в педиатрической практике, имеющими характерную сезонность роста заболеваемости. При этом детские инфекции имеют выраженную социально-экономическую окраску, и от адекватности выбранной врачом лечебной тактики зависят не только серьезные экономические аспекты, но и глобальные перспективы здоровья нации в целом [1]. Естественный эволюционный процесс изменчивости возбудителей в неблагоприятных условиях, обусловленных широким использованием АМП, привел к развитию множественных механизмов устойчивости микроорганизмов, что клинически выражается в виде риска неэффективности эмпирической АБТ.

Исходя из того, что выбор АМП в амбулаторной педиатрии ограничен главным образом бета-лактамами и макролидами, особое значение имеют механизмы, связанные с формированием устойчивости к данным классам препаратов. Лидирующая роль здесь по праву отводится бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Указанные ферменты способны разрушать природные и синтетические пенициллины, а также некоторые цефалоспорины [2]. Именно поэтому в середине 60-х гг. остро возникла необходимость поиска вещества, способного, в свою очередь, ингибировать бета-лактамазы, что и привело в последующем к открытию клавулановой кислоты (клавуланата), а в 1981 г. медицинской общественности был представлен первый в мире комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавуланат [3].

Клавулановая кислота обладает сродством к бета-лактамазам двух молекулярных типов (А и D) и образует с ними стабильные комплексы. Это позволяет основному

«игроку» – амоксициллину беспрепятственно разрушать микробную клетку. Таким образом, клавуланат возвращает природную чувствительность микроорганизма к АМП. Интересной представляется и «теория ко-патогенов» – влияние продукции бета-лактамаз естественными обитателями слизистых верхних отделов дыхательных путей и ротовой полости на эффективность терапии инфекций дыхательных путей (ИДП) пенициллинами [2].

**Естественный эволюционный процесс изменчивости возбудителей в неблагоприятных условиях, обусловленных широким использованием АМП, привел к развитию множественных механизмов устойчивости микроорганизмов, что клинически выражается в виде риска неэффективности эмпирической АБТ**

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам в крупнейшем международном (Россия и страны постсоветского пространства) многоцентровом исследовании ПеГАС в 1999–2013 гг., сохраняется высокая чувствительность пневмококков к аминокислотозащищенным пенициллинам (ИЗП) на фоне медленного, но закономерно прогрессирующего роста устойчивости к природным пенициллинам и макролидам (табл.). При этом в последнем периоде исследования устойчивость *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу и тетрациклину достигла 53,3 и 34,7% соответственно.

Следующим, заслуживающим особого внимания возбудителем ИДП является *H. influenzae*. Интерес к ней обусловлен, прежде всего, способностью продуцировать бета-лактамазы, что в определенных ситуациях ставит под сомнение возможность безусловного назначения аминокислотозащищенных пенициллинов, при этом активность амоксициллина/клавуланата по отношению к микроорганизму составила 99,1%. Наименее активным препаратом (чувствительность – 66,4%) по отношению к гемофилам являлся ко-тримоксазол.

На фоне очевидной динамики уровня устойчивости к различным классам АМП вышеуказанных возбудителей на протяжении многих лет продолжает сохраняться феномен сохранения 100%-ной активности всех пенициллинов в отношении бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [4–8].

Таким образом, при явной анатомической и этиологической общности ИДП эмпирический выбор АМП для лечения должен быть обусловлен учетом всех нюансов индивидуальной чувствительности отдельных возбудителей к отдельным антибиотикам. В этой связи в последнее время использование препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности этиологически значимых микроорганизмов, становится все более и более оправданным. Самым популярным ИЗП исторически является амоксициллин/клавула-

нат, ниже рассмотрим показания к его назначению при наиболее значимых инфекциях в педиатрической практике.

## ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ (ОСО)

ОСО является довольно распространенным заболеванием детского возраста, к 5 годам жизни его переносят более 90% детей. Основными бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, реже выделяют *M. catarrhalis* и БГСА. Определенную этиологическую роль играют и вирусы. Учитывая доброкачественное течение заболевания и склонность к самоизлечению, определены абсолютные показания к назначению антибиотиков при ОСО, к которым относятся:

- ОСО у детей в возрасте до 2 лет;
- у детей старше 2 лет при тяжелом течении (выраженный болевой синдром, лихорадка > 38 °С, сохранение симптомов более 48–72 ч).

Во всех остальных случаях рекомендуется выжидательная тактика и симптоматическая терапия (анальгетики, ушные капли и т. д.) при условии динамического наблюдения за ребенком в течение 48–72 ч.

АМП выбора при легком и среднетяжелом течении ОСО служит амоксициллин; в случае тяжелого течения и наличия факторов риска устойчивости микроорганизмов (АБТ в течение предшествующих 3 месяцев, рецидив или обострение хронической формы инфекции), а также при неэффективности стартовой АБТ препаратом выбора становится амоксициллин/клавуланат.

При указании на непереносимость бета-лактамов назначают современные макролидные АМП, что является общим правилом и для других инфекций [2, 9].

## РИНОСИНУСИТ

Острый риносинусит является наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Структура бактериальных возбудителей риносину-

**Таблица. Динамика изменения чувствительности *S. pneumoniae* в 1999–2013 гг. (данные ПеГАС I–IV)**

Антибиотик	Период исследования (n = количество штаммов)			
	ПеГАС I, 1999–2003 гг. (n = 791) ч, %	ПеГАС II, 2004–2005 гг. (n = 913) ч, %	ПеГАС III, 2006–2009 гг. (n = 744) ч, %	ПеГАС IV, 2010–2013 гг. (n = 430) ч, %
Пенициллин	90,3	91,9	85,5	95,3
Амоксициллин, Амоксициллин/клавуланат	99,9	99,7	99,6	96,3
Эритромицин	91,8	93,4	91,7	78,8
Ко-тримоксазол	68,3	59,2	58,6	46,7
Тетрациклин	72,7	70,4	72,8	65,3

сита, как и эпидемиология их резистентности к АМП, принципиально не отличается от таковой при ОСО.

Клинические симптомы острого риносинусита могут разрешаться спонтанно, но существует риск перехода в рецидивирующую или хроническую форму заболевания, а также вероятность развития внутричерепных осложнений.

При легком и среднетяжелом течении заболевания при необходимости проведения АБТ препаратом выбора является амоксициллин. При наличии факторов риска резистентности возбудителей (см. выше), препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат [2, 9].

При неэффективности стартового режима терапии в течение 48 ч рекомендуют провести пункцию синуса и культуральное исследование содержимого с определением чувствительности возбудителей к АМП.

## ТОНЗИЛЛИТ/ФАРИНГИТ

На долю бактериальных возбудителей острого тонзиллита/фарингита у детей приходится около 40%. Основным из них с точки зрения распространенности, а также возможности развития иммунологически опосредованных осложнений является БГСА. Стрептококковый тонзиллит/фарингит возникает чаще у детей 3–14 лет с характерным подъемом заболеваемости в зимне-весенний период.

Интересным с экологической точки зрения является вышеописанный феномен сохранения чувствительности БГСА к бета-лактамам. С другой стороны, уровень резистентности к макролидам в России позволяет рассматривать последние в качестве препаратов резерва при непереносимости бета-лактамов. Важно отметить, что тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол не обеспечивают необходимой эрадикации БГСА и не могут применяться для лечения как вследствие неблагоприятного профиля безопасности, так и отсутствия предупреждения развития ранних и поздних осложнений [5].

Показанием к назначению амоксициллина/клавуланата является неэффективность стартового режима АБТ тонзиллита/фарингита пенициллинами, а также рецидивирующий или обострение хронического тонзиллита/фарингита, когда неудача может быть объяснена выработкой бета-лактамаз ко-патогенами ротовой полости.

## ЭПИГЛОТТИТ

Острый эпиглоттит относится к быстро прогрессирующим воспалением надгортанника и окружающих тканей, способным привести к резкой и полной обструкции дыхательных путей. Отличительной особенностью является практически полное отсутствие видимых изменений при осмотре глотки. Основным возбудителем заболевания является *H. influenzae* типа b.

Первоочередной задачей в лечении данной инфекции является поддержание проходимости дыхательных путей. При выборе АМП для терапии следует стремиться к эрадикации возбудителя и учитывать его способность к

выработке бета-лактамаз, поэтому препаратом выбора может являться именно амоксициллин/клавуланат [2, 9].

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ (ВП)

В амбулаторных условиях лечение могут получать дети старше 1 года с легким или среднетяжелым течением заболевания при условии высокой комплаентности, обеспечении соответствующего ухода и наблюдения.

С определенной вероятностью этиологию ВП можно предположить исходя из возраста ребенка, так, до 5 лет основными возбудителями являются вирусы *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, в более старшем возрасте возрастает роль «атипичных» микроорганизмов (хламидий, микоплазм) и пневмококков. Несмотря на вирусную этиологию ВП, все дети должны получать АБТ из-за отсутствия высокочувствительных методов дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной этиологии.

**Показанием к назначению амоксициллина/клавуланата является неэффективность стартового режима АБТ тонзиллита/фарингита пенициллинами, а также рецидивирующий или обострение хронического тонзиллита/фарингита, когда неудача может быть объяснена выработкой бета-лактамаз ко-патогенами ротовой полости**

Основу терапии ВП составляют бета-лактамные антибиотики, неэффективность стартового эмпирического режима свидетельствует или о резистентности возбудителя, или об «атипичной» этиологии, при которой оправданно назначение макролидов.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АБТ

АБТ легких и среднетяжелых инфекций в амбулаторных условиях вполне может проводиться пероральными формами АМП, имеющих высокую биодоступность. Режим дозирования амоксициллина/клавуланата устанавливается индивидуально с учетом возраста, массы тела, функции почек пациента и степени тяжести инфекции.

Для детей старше 12 лет или с массой тела более 40 кг обычная дозировка составляет по 1 таблетке 875/125 мг 2 раза в сутки или по 1 таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки. Дозу для детей младше 12 лет устанавливают в зависимости от веса и указывают в мг/кг массы тела в сутки. Обычная доза составляет 45 мг/кг/сут в 2 приема или 40 мг/кг/сут в 3 приема.

Обычная длительность АБТ острых бактериальных инфекционных заболеваний составляет 7–10 дней. Отсутствие положительной динамики через 48 ч от начала терапии диктует необходимость пересмотра АБТ. В случае АБТ пенициллинами стрептококкового тонзилли-

та/фарингита длительность приема АМП должна составлять 10 суток для гарантированной эрадикации возбудителя. Длительность АБТ при рецидивирующих формах или обострениях хронических инфекций может составлять при необходимости и большее время [2, 9].

Необходимо отметить, что возможность двукратного применения препарата существенно повышает комплаентность, а лекарственные формы в виде суспензии позволяют облегчить прием детям. Именно появление пероральных детских лекарственных форм избавило врачей от необходимости вынужденного предпочтения парентеральной терапии (при нежелании балансировать на гранях эффективности и безопасности в случаях деления «взрослых» таблеток, вскрытия капсул, назначения перорально жидких форм для парентерального применения и т. д.). Тем не менее, по мнению некоторых экспертов, практика дозирования жидких лекарственных форм с помощью мерных приспособлений не лишена недостатков и достаточно часто сопровождается ошибками даже у медицинских работников [10]. Кроме того, клавулановая кислота достаточно нестабильна в обычно приготовленной суспензии, что не позволяет последней храниться продолжительное время. Известно также, что клавуланат разрушается в кислой среде желудка [11–14].

Растворимые (диспергируемые) таблетки являются следующим эволюционным шагом оптимизации применения лекарственных средств в педиатрии. Известно, что ВОЗ и детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) на протяжении нескольких десятилетий являлись вдохновителями разработок специальных лекарственных форм для детей, способных удовлетворять высокие требования профессионалов здравоохранения, пожелания маленьких пациентов и их родителей.

К достоинствам растворимых таблеток относят высокую комплаентность терапии, связанную с облегчением процесса глотания ребенком (можно растворять в любой жидкости,

включая грудное молоко); быструю и полную абсорбцию активного вещества в ЖКТ; закономерное увеличение потребления жидкости пациентом [15]. Суспензия из диспергируемых таблеток готовится непосредственно перед приемом, что нивелирует недостатки хранения суспензий, приготовленных на весь курс лечения. Высвобождение ингибитора бета-лактамаз из микрогранул растворимых таблеток происходит в верхних отделах кишечника, исключая его разрушение соляной кислотой в желудке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробный пейзаж большинства «амбулаторных» ИДП в педиатрической практике предусматривает выбор бета-лактамов АМП в качестве препаратов первого ряда. При относительной однородности структуры бактериальных возбудителей инфекций ЛОР-органов и инфекций верхних/нижних отделов дыхательных путей и схожей эпидемиологии их резистентности к АМП амоксициллин/клавуланат приобретает сегодня все большее значение для гарантированного успеха стартовой эмпирической терапии при наличии факторов риска ее неэффективности [16].

Богатый клинический опыт, накопленный в течение десятилетий его использования, в т. ч. и в педиатрической практике, подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата при неизменно высокой эффективности, что позволяет предположить сохранение его роли в АБТ инфекций дыхательных путей в течение еще многих лет. В свою очередь, дальнейшее совершенствование лекарственных форм амоксициллина/клавуланата привело к созданию диспергируемых таблеток, лишенных недостатков обычных таблетированных форм и суспензий, что сделало применение препарата в педиатрической практике еще более удобным и безопасным.



## ЛИТЕРАТУРА

- Feigin RD, Cherry J.D., Demmler GJ et al. Textbook of pediatric infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, 2004, 210-310.
- Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес, 2007; 464.
- Rolinson G.N. Forty years of  $\beta$ -lactam research. JAC 1998; 41: 589-603.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2006; 8: 33-47.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2005; 7: 154-166.
- Kozlov R.S., Sivaya O.V. Antimicrobial resistance of clinical *H. influenzae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEhASus). Proceedings of the 8<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection. Budapest, Hungary; 26-28 October, 2006; 280.
- Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
- Научный отчет о многоцентровом исследовании антимикробной резистентности клинических штаммов пневмококков, гемофилов и группы А стрептококков (ПеГАС-IV). Смоленск, 2014.
- Баранова А.А., Страчунского Л.С. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. МЗ РФ. М., 2006; 42.
- Berthe-Aucejo A., Girard D., Lorrot M., et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child* 2016; 101: 359-64.
- Burbyhi M.M., Siaz A.A., Noman M.A. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets. *J Chem Pharm Res* 2013; 5: 293-6.
- McIntyre A.R., Lipman N.S. Amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole in rodent feed and water: effects of compounding on antibiotic stability. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 26-32.
- Bersanetti P.A., Almeida R. M.R.G., Barboza M. et al. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. *Biochemical Engineering Journal* 2005; 23: 31-36.
- Santos F.C., Pereira J.F.B., Haga R.B. et al. Stability of clavulanic acid under variable pH, ionic strength and temperature conditions. A new kinetic approach. *Biochemical Engineering Journal* 2009; 45: 89-93.
- Dispersible Tablets. Available at: [http://www.unicef.org/supply/index\\_53571.html](http://www.unicef.org/supply/index_53571.html)
- Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2011; 13: 322-34.