

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Несмотря на то что острые респираторные инфекции имеют вирусную этиологию, в амбулаторной практике частота назначений антибиотиков составляет более 70%. Однако превентивное назначение системных антибиотиков не оказывает влияния на уменьшение продолжительности заболевания и частоту бактериальных осложнений. Кроме того, нерациональное использование антибактериальной терапии может приводить к развитию антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней. Глобальная проблема антибиотикорезистентности рассматривается как серьезная угроза общественному здравоохранению, в связи с чем актуальной является политика ограничения использования системных антибиотиков, что способствует уменьшению формирования антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней. Возможность использования местных антибактериальных препаратов позволяет оптимизировать антибактериальную терапию и уменьшить риск формирования антибиотикорезистентности. В статье рассматриваются вопросы применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат при различных заболеваниях у детей.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), ингаляционная терапия, острый риносинусит, острый бронхит, антибактериальная терапия.

N.G. KOLOSOVA, A.B. MALAKHOV

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

TOPICAL ISSUES OF INHALED ANTIBACTERIAL THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Despite the fact that acute respiratory infections have viral etiology, the frequency of antibiotic prescriptions accounts for more than 70% in outpatient practice. However, the preventive administration of systemic antibiotics does not reduce the duration of the disease and the incidence of bacterial complications. In addition, the irrational use of antibiotic therapy can lead to the development of antibiotic resistance of infectious disease pathogens. The global problem of antibiotic resistance is seen as a serious threat to public health, and therefore the systemic antibiotic restriction policy is crucial, which helps to reduce the formation of antibiotic-resistant strains of infectious agents. The possibility of using local antibacterial drugs enables optimization of antibiotic therapy and reduces the risk of the development of antibiotic resistance. The article discusses the issues of use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in various diseases in children.

Keywords: respiratory tract infections, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA), inhalation therapy, acute rhinosinusitis, acute bronchitis, antibacterial therapy.

Респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей широко распространены в амбулаторной практике как у взрослых, так и у детей. Несмотря на то что данная группа заболеваний, как правило, имеет вирусную этиологию, практические врачи переоценивают необходимость назначения антибактериальной терапии, и частота таких назначений составляет более 70%. При этом следует помнить, что превентивное назначение системных антибиотиков не оказывает влияния на сокращение сроков болезней и профилактику бактериальных осложнений. Кроме того, нерациональное использование антибактериальной терапии может приводить к развитию антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных болезней [1, 2].

Глобальная проблема антибиотикорезистентности рассматривается как серьезная угроза общественному здравоохранению, что нашло отражение во многих программных документах (в Докладе ВОЗ 2014 г., Евразийских клинических рекомендациях и др.) [1, 3]. Резистентность возбудителей к антибиотикам приводит к увеличению

продолжительности заболевания и повышению рисков неблагоприятного исхода, увеличению затрат на медицинскую помощь в связи с длительной госпитализацией и необходимостью более интенсивного лечения [2]. На сегодняшний день выбрана политика ограничения использования системных антибиотиков, что, в свою очередь, способствует уменьшению формирования антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней [1].

Несмотря на имеющиеся многочисленные рекомендации по рациональному использованию антибактериальной терапии, остаются вопросы о дифференцированном подходе в выборе антибактериального препарата и возможностях использования ингаляционной антибактериальной терапии при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Единственным антибактериальным препаратом для ингаляционного применения, который может назначаться при широком спектре респираторных заболеваний, является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) – комплексное соединение, объединяющее в

своем составе антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин [3]. Возможности применения данного препарата в амбулаторной педиатрической практике мы обсудим в данной статье.

Какие респираторные заболевания обусловлены бактериальными возбудителями?

Большинство респираторных инфекций имеет вирусную этиологию, которая в большинстве случаев устанавливается эмпирически. При большинстве респираторных заболеваний (ОРВИ, острый ларингит, трахеит, бронхит, фарингит, острый ринит) системная антибиотикотерапия чаще всего неоправдана. Основными бактериальными возбудителями внебольничных респираторных инфекций у детей являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. Данными возбудителями обусловлены такие заболевания, как острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины, острый средний отит, синуситы, эпиглоттит [5].

В каких случаях показана антибактериальная терапия?

- острый синусит среднетяжелого/тяжелого течения или синусит с длительно сохраняющейся симптоматикой;
- острый тонзиллофарингит предполагаемой или установленной стрептококковой этиологии (возбудитель – бета-гемолитический стрептококк группы А-БСГА);
- при бронхитах: с длительным кашлем более 10 дней, установленной микоплазменной или хламидийной этиологией заболевания [6].

Какие преимущества/недостатки различных видов АБТ?

В каждом случае назначение антибактериальной терапии должно быть строго обосновано. Для каждой локализации бактериального процесса существует относительно немного вероятных возбудителей, что позволяет сделать рациональный выбор антибиотика для стартовой терапии и предусмотреть замену в случае ее неэффективности.

Накопленный опыт практического применения антибактериальной терапии и данные клинических исследований показали, что необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к увеличению нежелательных явлений, нарушению микробного биоценоза и способствует распространению антибиотикорезистентности. Кроме того, при острых респираторных заболеваниях системные антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию и даже могут способствовать ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей. В связи с этим использование в качестве стартовой терапии топических антибиотиков будет иметь преимущества (табл.).

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) разрешен для топического применения при инфекциях дыхательных путей, в том числе ингаляционно и эндобронхиально [4].

Комплексный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА): основные механизмы действия

ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) – уникальный препарат, объединяющий в своем составе антибиотик широкого спек-

тра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин. Тиамфеникол активен в отношении большинства возбудителей, вызывающих респираторные заболевания у детей и взрослых, – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*. N-ацетилцистеин является муколитиком прямого действия, обладающим также антиоксидантным и противовоспалительным действиями, снижает адгезию бактерий на слизистых респираторного тракта, активен в отношении биопленок. Благодаря возможности местного применения препарата создается высокая концентрация активных веществ в очаге воспаления, что повышает эффективность терапии [7].

Какие показания к применению у препарата ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ)?

ТГА может быть использован для лечения заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит, ларинготрахеит) и нижних (острый и хронический бронхит, бронхиолит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, коклюш) дыхательных путей. Также препарат применяется для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, при подготовке к бронхоскопии, после бронхоаспирации, при сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования, в т. ч. кавернозных очагов, при микобактериальных инфекциях [4].

Какова эффективность и безопасность ингаляционного применения Флуимуцила-антибиотика ИТ?

При ингаляционном введении препарата через час достигается концентрация в сыворотке крови, сопоставимая с парентеральным введением, в связи с чем препарат обладает высокой биодоступностью. Его низкая сывороточно-протеиновая связь (около 14%) обеспечивает оптимальные тканевые проникновения даже при респираторном распределении в отношении концентрации антибиотика ткани/плазмы, близком к единице [4].

Тиамфеникол – антибиотик, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безо-

Таблица. Преимущества различных видов антибактериальной терапии

Системная	Топическая
• Уменьшение сроков болезни/обострения • Эффективность в случае развития осложнений • Эрадикация возбудителей • Большой выбор препаратов	• Непосредственное воздействие в очаге инфекции • Высокая концентрация лекарственного препарата в очаге • Снижение системного воздействия • Меньший риск селекции резистентных штаммов

пасности. В отличие от хлорамфеникола у тиамфеникола отсутствует нитрогруппа (NO_2) в молекуле (с ней связывают развитие побочных эффектов хлорамфеникола, например апластической анемии), что снизило частоту нежелательных явлений, которые наблюдаются в редких случаях только при системном использовании препарата [8]. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию [4].

Какая вероятность развития резистентности бактериальных штаммов к тиамфениколу?

Проведенные исследования показали, что устойчивость микроорганизмов к группе амфениколов развивается относительно медленно и чаще у энтеробактерий (20–60%). Основной механизм развития резистентности: изменение чувствительности фермента-мишени, инактивация хлорамфеникола ацетилтрансферазой (ферментом, который продуцирует устойчивые клетки, в частности резистентные грамположительные кокки), нарушение транспортных систем клетки, феномен выброса [8]. Резистентность менингококков, нейссерий, грамположительных кокков отмечается значительно реже (0,25–1%). По данным исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II, чувствительность *S. pneumoniae* к хлорамфениколу сохраняется в пределах 92,3–94,1% [9].

Тиамфеникол – антибиотик, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомецетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности

Опыт применения ТГА при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей

Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали, что ТГА эффективен в терапии острых инфекций верхних дыхательных путей (аденоидит, острый и гнойный риносинусит, тонзиллофарингит, средний отит) у взрослых и детей [10–12], и может являться альтернативой системным антибиотикам. Применение ТГА значительно сокращает необходимость в хирургическом лечении по сравнению с наблюдательной тактикой ведения [10]. В большинстве исследований показана безопасность терапии – не были зарегистрированы нежелательные явления, требовавшие отмены препарата [7, 8, 10–12]. Проведенные исследования показали, что лечение риносинуситов с помощью ингаляционного введения ТГА позволяет быстро восстановить адекватное носовое дыхание, а также сократить или полностью избежать инвазивных методов лечения, таких как пункции придаточных пазух носа. Помимо точной доставки лекарственного препарата в место воспаления, ингаляционная терапия позволяет добиться увлажнения слизистой оболочки носа и

околоносовых пазух, ускорить регенерацию реснитчатого эпителия, улучшить мукоцилиарный клиренс [12].

Флуимуцил-антибиотик ИТ разрешен для введения в барабанную или послеоперационную полость (после хирургических вмешательств на сосцевидном отростке) без возрастных ограничений [3]. В литературе имеются данные о возможности применения и эффективности препарата при экссудативном среднем отите у детей [8].

Ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината при остром бронхите в качестве стартовой антибактериальной терапии позволяет уменьшить длительность лечения и в большинстве случаев отказаться от системного применения антибиотиков. Проведенные исследования показали, что при лечении острого бронхита у детей препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ ускоряет выздоровление ребенка, значительно уменьшает симптомы интоксикации, восстанавливает дренажную функцию бронхов. При этом эффективность терапии сопоставима с системной антибактериальной терапией [12].

Рекомендации по проведению ингаляционной терапии ТГА [4]

Флуимуцил-антибиотик ИТ для ингаляционной терапии может назначаться детям начиная с первого года жизни.

Ингаляционно: взрослым – по 250 мг 1–2 р/сут; детям – по 125 мг 1–2 р/сут. Для недоношенных и новорожденных детей до 2 недель средняя доза – 25 мг/кг/сут. Ингаляции проводятся с помощью компрессорных или мэш-небулайзеров. Во флакон с препаратом необходимо добавить 4 мл воды для инъекций, которой укомплектовано лекарство. Для взрослых разовая доза соответствует 2 мл (половине) приготовленного средства. У детей при необходимости увеличения объема ингалируемой смеси можно добавить 2 мл физиологического раствора. Оставшийся раствор можно хранить в течение суток в плотно закрытом флаконе в холодильнике. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одной ингаляции. Курс лечения – не более 10 дней. Одновременное назначение противокашлевых средств может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса, поэтому совместное применение не рекомендуется [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие возрастных ограничений, возможность ингаляционного введения препарата, показания к применению – острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит, ларинготрахеит, острый и хронический бронхит, бронхиолит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, коклюш и низкая частота побочных эффектов позволяют использовать Флуимуцил-антибиотик ИТ в качестве альтернативы системным антибактериальным препаратам при лечении различных бактериальных респираторных инфекций у детей.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: «Пре100принт», 2016, 144 с. /Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in ambulatory practice. Eurasian clinical guidelines. M.: Pre100print, 2016, 144 p.
2. Aabenhus R, Hansen MP, Saust LT, Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017 May 19, 27(1): 37.
3. Доклад ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению» (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>), / WHO report "Antibiotic resistance is a serious threat to public health" (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ, регистрационный номер П N012977/01-090609. / Patient Information Leaflet for Fluimucil®-antibiotic IT, registration number P N012977/01-090609.
5. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей. Под редакцией проф. Н.А. Генне, проф. А.Б. Малахова. Москва, 2012. 47 с. /An integrated approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: A practical guide for practitioners. Under the editorship of Geppe NA, Prof., Malakhov AB, Prof. Moscow, 2012. 47 p.
6. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей. *Consillium Medicum*, 2004, 06(1): 15-18. / Tatochenko VK. Antibiotics for acute respiratory infections in children. *Consillium Medicum*, 2004, 06 (1): 15-18.
7. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Изд-во Zambon Group S.P.A., 2004. / Chuchalin AG, Soodaeva SK, Avdeev SN. Fluimucil: mechanisms of action and role in the treatment of respiratory system diseases. M.: Zambon Group S.P.A Publishing House, 2004.
8. Grassi C, De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother*, 2002, 14(3): 279-284.
9. Козлов П.С. и соавт. Резистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2006, 8(1): 33-43. /Kozlov RS, et al. Resistance of *S. pneumoniae* in Russia in 1999–2005. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: results of multicenter prospective PeGAS-I and PeGAS-II study. *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter*, 2006, 8 (1): 33-43.
10. Генне Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру*, 2010, 1: 7-10. /Geppe NA, Malyavina US, Dronov IA, Titova EL. New technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doctor.Ru*, 2010, 1: 7-10.
11. Serra A, Schito GC, Nicoletti G, Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(3): 607-17.
12. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей. *Пульмонология*, 2017, 27(4): 496-501. / Geppe, N. A., Kolosova N. D., Dronov I. A. Experience in the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *Pulmonology*, 2017, 27(4): 496-501.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колосова Наталья Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Малахов Александр Борисович – д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

УЧЕНЫМИ НАЗВАН ПРОДУКТ, КОТОРЫЙ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ СТРЕССА И АГРЕССИВНОСТЬ

Обнаружено, что употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивность. Ученые из Университета Массачусетс-Лоуэлл выяснили, что регулярное употребление ненасыщенных омега-3 жирных кислот существенно снижает уровень стресса и агрессивность. Исследование, проведенное учеными, показало, что дети, принимающие пищу с высоким содержанием омега-3, ведут себя спокойнее сверстников, что также оказывает положительный эффект на нервную систему их родителей. Специалисты считают, что агрессивное и даже преступное поведение отчасти зависит от биологических факторов. Авторы исследования полагают, что восполнение недостатка необходимых кислот позволит предотвратить антисоциальное поведение. Автор публикации подчеркивает, что стресс может вызывать физиологические изменения, приводящие к увеличению агрессивного и импульсивного поведения. По словам ученых, омега-3 не только обладает седативным эффектом, но и улучшает работу мозга, память и внимание. Одними из лучших источников омега-3 являются морепродукты.

РЕКОРДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ ВАКЦИНАЦИИ В МЛАДЕНЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ В 2017 ГОДУ: ДАННЫЕ ЮНИСЕФ/ВОЗ

В связи с тем, что более 19 млн детей не прошли программу вакцинации, ЮНИСЕФ и ВОЗ призывают объединить усилия для охвата всех детей. Согласно последним общемировым данным, в 2017 г. рекордное количество младенцев, составляющее около 123 млн (или 9 из 10), прошло вакцинацию как минимум одной дозой вакцины против дифтерии – столбняка – коклюша. В 2017 г. во всем мире вакцинацию прошло еще 4,6 млн младенцев в сравнении с 2010 г., что связано с общим ростом численности населения, как говорится в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда организации объединенных наций (ЮНИСЕФ). Данные за 2017 г. показали, что в 167 странах в программу рутинной вакцинации включили дополнительную дозу вакцины от кори, а в 162 странах стали применять вакцину от краснухи. В результате этих мероприятий за последний год всемирный охват программами вакцинации против кори и краснухи возрос до 52%, в сравнении с 35% в 2010 г. Вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) теперь применяется в 79 странах, при одновременном увеличении частоты применения вакцины против менингококковой инфекции, малярии, пневмококковой и ротавирусной инфекции. Однако почти 20 млн младенцев в 2017 г. не получили преимуществ от программы полной иммунизации. Из них около 8 млн проживает в нестабильных или кризисных регионах. ВОЗ призывает предпринять дополнительные усилия, чтобы охватить в рамках программы почти 5 млн невакцинированных детей в регионе Юго-Восточной Азии, находящемся под наблюдением ВОЗ.

