

Возможности применения комбинированного антибактериального препарата амоксициллина/клавуланата у детей

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Д.Д. Ермакова¹, ORCID: 0000-0002-9562-0864

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Т.В. Марин¹, ORCID: 0000-0002-8974-4457

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Впервые комбинация полусинтетического антибиотика амоксициллина/клавуланата появилась на фармацевтическом рынке в 1977 г. и до сих пор с успехом применяется для лечения инфекций различной локализации и этиологии как у взрослых, так и у детей. Присоединение к амоксициллину молекулы клавулановой кислоты позволило эффективно бороться с микроорганизмами, механизм резистентности которых к бета-лактамам состоит в продукции специфических бактериальных ферментов – бета-лактамаз. Несмотря на глобальную проблему антибиотикорезистентности, амоксициллин/клавуланат до сих пор сохраняет активность в отношении возбудителей инфекций у детей. Высокий уровень чувствительности основного респираторного патогена *St. pneumoniae* к амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой сохраняется более 40 лет. По результатам многоцентрового исследования антимикробной резистентности пневмококков, гемофила, группы А стрептококков, моракселл (ПеГАС) I–III, эффективность амоксициллина/клавуланата в отношении пневмококка на территории РФ незначительно снизилась: со 100 до 99,6% в период с 1993 по 2009 г. В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2019 г., чувствительность гемофильной палочки и моракселлы к амоксициллину/клавуланату при лечении острого среднего отита составляла 98%. В статье описан механизм действия ингибитора бета-лактамаз – клавулановой кислоты, обоснован приоритет применения антибиотиков в форме суспензии в педиатрии, приведен спектр активности комбинированного препарата амоксициллина/клавуланата на основании результатов клинических исследований и метаанализов, рассмотрены возможности его применения в клинической практике у детей.

Ключевые слова: амоксициллин, клавуланат, клавулановая кислота, инфекции лор-органов, укусы животных, укусы человека, инфекции мочевыводящих путей

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ермакова Д.Д., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К., Марин Т.В. Возможности применения комбинированного антибактериального препарата амоксициллина/клавуланата у детей. *Медицинский совет.* 2020;(10):144–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-144-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of combination antimicrobial drug amoxicillin/clavulanate in children

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Daria D. Ermakova¹, ORCID: 0000-0002-9562-0864

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Tatiana V. Marin¹, ORCID: 0000-0002-8974-4457

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; Bldg. 2, 8, Petrovskiy boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Combination of amoxicillin/clavulanate firstly occurred on a pharmacological market in 1977 and it is still has been used successfully for treatment of infections in children and adults. Clavulanic acid provides an opportunity to fight microorganisms that pro-

duce specific enzymes – beta-lactamases. Despite the global antibiotic resistance problem, amoxicillin/clavulanate is still active against different infections in children. The level of susceptibility to amoxicillin/clavulanate of *St. pneumonia* is high for a period of 40 years. Based on the multicenter study of the antimicrobial resistance of pneumococci, haemophilus, group A streptococci, moraxella PeGAS I-III findings, susceptibility to amoxicillin/clavulanate of *St. Pneumoniae* in Russian Federation has been changed slightly from 100% to 99.6% over a period of 1993 – 2009 y. The systematic review with meta-analysis published in 2019 showed that the sensitivity of hemophilic bacillus and moraxella to amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media accounted for 98% each. The article presents data on clavulanic acid action mechanism, spectrum of amoxicillin/clavulanate activity on the ground of clinical trials and meta-analyses, priority of suspension usage in pediatric practice is explained. Possibilities of using in pediatric practice were also viewed.

Keywords: amoxicillin, clavulanate, clavulanic acid, ENT-organs infections, animal bites, human bites, urinary tract infections

For citation: Drozdov V.N., Ermakova D.D., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K., Marin T.V. Therapeutic potential of combination antimicrobial drug amoxycillin/clavulanate in children. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):144–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-144-150.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История применения ингибиторзащищенного пенициллина (амоксициллин/клавуланат) в клинической практике насчитывает более 40 лет. За это время был накоплен значительный опыт применения препарата как у взрослых, так и у детей. Большинство исследований посвящены применению комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты при лечении инфекций верхних дыхательных путей в педиатрической практике, однако, несмотря на многолетний опыт использования, у практикующего врача до сих пор остается масса вопросов относительно необходимости продолжительности антибактериальной терапии, предпочтительной формы лекарственного средства, а также места комбинации в лечении инфекций различной локализации у детей. Кроме того, ситуация с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам стремительно меняется, в связи с чем каждому практикующему врачу необходимо регулярно актуализировать имеющиеся знания.

КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Препарат амоксициллин/клавуланат – это комбинация полусинтетического антибиотика из группы пенициллинов (амоксициллин) и ингибитора бета-лактамаз (клавулановая кислота). Амоксициллин обладает бактерицидным действием за счет нарушения синтеза клеточной стенки бактерий. Спектр активности амоксициллина включает в себя преимущественно грамположительную флору: аэробную (различные виды стрептококков, *Arcanobacter sp.*, *C. diphtheriae*, *L. Monocytogenes*) и некоторых представителей анаэробной флоры (*Actinomyces sp.*, *Clostridium sp.*, кроме *Cl. difficile*, *Propionibacterium Acnes*, *Peptoniphilus sp.*). Возможности амоксициллина при борьбе с грамотрицательными возбудителями ограничены активностью в отношении некоторых видов боррелий, *N.meningitidis*. Клавулановая кислота в составе комбинированного препарата расширяет спектр активности амоксициллина на микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы. В результате этого препарат амоксициллин/клавуланат, помимо возбудителей, чувствительных к

незащищенному амоксициллину, проявляет активность в отношении гораздо более широкого спектра как грамположительных (*St. aureus*, *St. saprophyticus*), так и грамотрицательных возбудителей (*Klebsiella sp.*, *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Capnocytophagia*, *P. multocida*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*) [1].

Впервые молекула клавуланата была получена в начале 70-х гг. XX в. из культуры *Streptomyces clavuligerus* [2]. В настоящее время клавулановая кислота в виде калиевой соли используется в России в комбинации с амоксициллином для лечения инфекций, вызванных возбудителями, основной механизм устойчивости которых к бета-лактамам антибиотикам состоит в продукции бета-лактамаз. Несмотря на внедрение в клиническую практику с 1970-х гг. других различных ингибиторов бета-лактамаз (*табл.*), применение клавулановой кислоты по-прежнему остается актуальным.

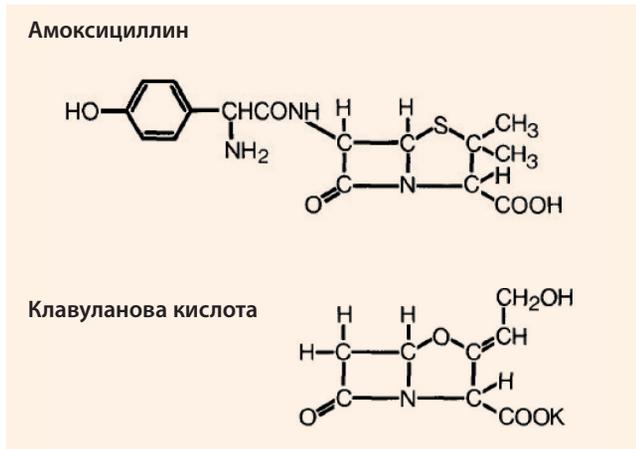
● **Таблица.** Ингибиторы бета-лактамаз

● **Table.** Betalactamase inhibitors

Бета-лактаманная структура	Диазобициклооктаны	Производные бороновой кислоты	Ингибиторы металло-бета-лактамаз
Клавуланат Сульбактам Тазобактам	Авибактам Релебактам	Ваборбактам	Бистиазолидины [3] L-каптоприл [4] Дериваты малеиновой кислоты (ME1071) [5]

У большинства бактерий основная часть бета-лактамаз продуцируется на внутренней поверхности клеточной стенки, где также локализованы пенициллин-связывающие белки, катализирующие процесс синтеза пептидогликана. После диффузии амоксициллина через клеточную стенку бета-лактамаз-продуцирующего микроорганизма не удастся достичь необходимой для ингибирования процесса транспептидирования и лизиса бактериальной клетки концентрации. Клавулановая кислота имеет схожее строение с молекулой б-аминопенициллиновой кислоты – сложного гетероциклического соединения, состоящего из тиазолидинового и бета-лактаманного колец и являющегося основой молекулы амоксициллина (*рис.*). За счет взаимодействия клавуланата с молекулами бета-лак-

- **Рисунок.** Сравнение строения молекулы амоксициллина и клавулановой кислоты
- **Figure.** Comparison of the molecular composition of amoxicillin and clavulanic acid



тамаз, продуцируемыми бактериями, концентрация амоксициллина снижается в меньшей степени, чем при использовании без ингибитора, что обуславливает большую эффективность бактерицидного действия антибиотика [6].

РОЛЬ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА В ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Правильный расчет необходимой дозы антибиотика, в том числе комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, в педиатрической практике составляет серьезную проблему. Недостаточное количество препарата приводит к неэффективности терапии и последующей вынужденной смене антибиотика, а превышение необходимого количества – к развитию побочных реакций и токсических эффектов. Экспертами ВОЗ неправильный режим дозирования называется одной из значимых причин развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. Общепринятым методом расчета дозы ЛС у детей является расчет на килограмм массы тела. При использовании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, возникает необходимость делить таблетку на части для приема рассчитанного количества препарата, что неизбежно приводит к нарушению режима дозирования антибиотика. Проблемы также возникают и при приеме диспергируемых таблеток: количество действующих веществ в них фиксировано, и для точного дозирования препарата родители вынуждены растворять таблетку в строго определенном объеме воды, а затем каким-либо образом отмерять с точностью до миллилитра необходимый объем раствора. В Российской Федерации препарат амоксициллин/клавуланат представлен несколькими лекарственными формами для применения у детей, наиболее оптимальной из которых в педиатрической практике является суспензия, поскольку при ее применении удается достичь максимальной точности дозирования. Кроме того, неоспоримым преимуществом суспензии является возможность ее применения у детей с рождения.

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

При выборе начального препарата для эмпирической терапии бактериальной инфекции любой локализации необходимо в первую очередь исходить из этиологической структуры заболевания, данных об антибиотикорезистентности возбудителей, а также наличия факторов риска инфицирования резистентными штаммами микроорганизмов.

Инфекции ЛОР-органов

Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат обладает выраженной активностью против типичных «респираторных патогенов» [1]. Данная комбинация рекомендована к использованию для лечения инфекций органов дыхания и лор-органов Национальной медицинской организацией оториноларингологов, педиатрическим респираторным обществом, а также сообществами специалистов других стран¹ [7, 8]. Наибольшее значение в развитие респираторных инфекций в амбулаторной практике вносит *St. pneumoniae* [9, 10]. По результатам одного из исследований, чувствительность *St. pneumoniae* к комбинации амоксициллина и клавуланата в России составляет 95% [11]. Кроме того, проведенные исследования ПеГАС I–III показали, что в период с 1999 по 2009 г. чувствительность пневмококка снизилась со 100 до 99,6% [12–14], что говорит о медленном темпе развития антибиотикорезистентности *St. pneumoniae* к ингибиторозащищенному амоксициллину. Сам по себе пневмококк не способен к продукции бета-лактамаз, механизм его резистентности состоит в модификации пенициллинсвязывающего белка клеточной стенки, именно поэтому в первую очередь назначается незащищенный амоксициллин. Однако необходимо помнить о наличии таких ко-возбудителей, как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые, в свою очередь, активно продуцируют бета-лактамазы, тем самым инактивируя бактерицидное действие незащищенного амоксициллина. Из результатов одного из исследований можно сделать вывод, что среди детей в возрастной категории от 1 года до 3 лет бессимптомными носителями гемофильной палочки либо моракселлы в сочетании с другими микроорганизмами либо одиночно являются 72,6% детей [15]. Моракселла не способна вызывать какое-либо самостоятельное заболевание, однако в сочетании с пневмококком или бета-гемолитическим стрептококком группы А формируется устойчивая к действию незащищенных бета-лактамов инфекция. Клавулановая кислота, входящая в состав комбинации амоксициллина/клавуланата, защищает амоксициллин от разрушения бета-лактамазами, продуцируемыми гемофильной палочкой и моракселлой. Эти микроорганизмы

¹ Клинические рекомендации «Острый синусит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>; Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>; Клинические рекомендации «Отит средний острый». 2016. Режим доступа: <http://www.nmao.ru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.

сохраняют 100%-ю чувствительность к амоксициллину/клавуланату в европейских странах [15]. Чувствительность *H. Influenzae* к защищенному клавулановой кислотой амоксициллину в России, по результатам международно-проспективного исследования, также составляет 100% [16]. В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2019 г., чувствительность гемофильной палочки и моракселлы к амоксициллину/клавуланату при лечении острого среднего отита составляла 98% [17]. Терапию инфекций дыхательных путей и лор-органов амоксициллином/клавуланатом следует начинать при неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 2–3 дней, а также при наличии у ребенка факторов риска лекарственно устойчивой флоры, таких как:

- прием антибиотиков в течение 3 предшествующих месяцев;
- посещение ребенком детского сада, иного детского дошкольного учреждения;
- контакт с детьми, посещающими ДДУ;
- госпитализация в течение 3 предшествующих месяцев;
- проживание в интернатах, детских домах, учреждениях длительного ухода;
- недавние путешествия;
- иммунодепрессивные состояния, прием ГКС, цитостатиков;
- сахарный диабет;
- хронические заболевания органов дыхания;
- лечение гемодиализом [18].

При объединении результатов пяти исследований, суммарно включавших 1601 ребенка и сравнивающих схемы лечения острого среднего отита с кратностью приема антибактериального препарата 2 и 3 раза в сутки, были получены данные об отсутствии достоверных различий между этими двумя группами [19].

Основным возбудителем острого тонзиллофарингита является бета-гемолитический стрептококк типа А, сохраняющий практически 100%-ю чувствительность к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты [20]. В Европе эффективность незащищенного амоксициллина при лечении острого фарингита с присоединившейся *M. Catarrhalis* не превышает 10% [21]. Именно поэтому стоит обратить особое внимание на наличие у ребенка факторов риска, точный перечень которых приведен выше, и рассматривать амоксициллин/клавуланат как антибиотик первой линии в клинических ситуациях, сопряженных с повышенным риском инфицирования резистентной флорой. Комбинация амоксициллина/клавуланата назначается при рецидивирующем течении заболевания на срок не менее 10 дней с целью предотвращения развития таких осложнений, как острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит², а также при наличии факторов риска полирезистентной флоры [18]. В систематическом обзоре с метаанализом кокрейновской коллаборации 2016 г. было показано, что применение антибиотиков группы пени-

циллина продолжительностью 3–6 дней не уступает в эффективности стандартному 10-тидневному курсу, однако сделать однозначный вывод о влиянии короткого курса лечения на развитие постстрептококковых осложнений не удалось [15]. В настоящее время проведены исследования, оценивающие эффективность и риск развития осложнений при использовании более коротких курсов лечения амоксициллином/клавуланатом продолжительностью 3 дня. По результатам исследования, после лечения коротким курсом осложнений острого тонзиллофарингита зафиксировано не было [20]. Стоит оговориться, что в исследование было включено всего 53 ребенка, в связи с чем необходимы дополнительные крупные РКИ. Сокращение курса лечения острого тонзиллофарингита до 3 дней представляется крайне привлекательным, поскольку это увеличивает комплаентность пациентов, уменьшает количество побочных эффектов, обусловленных клавулановой кислотой, снижает темпы развития антибиотикорезистентности.

Укусы человека и животных

Такие возбудители, как *Capnocytophaga canimorsus*, *C. cynodegmi*, *C. stomatis* и *Pasteurella multocida*, являющиеся представителями нормофлоры ротовой полости собак и кошек, высокочувствительны к воздействию амоксициллина/клавуланата. Кроме того, препарат активен в отношении *Bacteroides sp.* и *Staphylococcus epidermidis*, которые являются этиологическим фактором инфицирования укусов человека [1].

Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат может применяться в качестве эмпирической терапии инфекций, вызванных как укусами человека, так и укусами животных. Инфицированными являются 5% ран от укусов собак и 80% ран от укусов кошек. В таких случаях целесообразно проводить антибиотикопрофилактику курсом продолжительностью 3–5 дней при укусах в области лица и рук, у иммунокомпрометированных детей, детей, перенесших спленэктомию, при наличии сахарного диабета, другой коморбидной патологии [1].

Инфекции мочевыводящих путей

Идеальный антибиотик для лечения в амбулаторных условиях инфекций мочевыводящих путей в педиатрической практике должен достигать высоких концентраций в моче, быть высокоэффективным в отношении основных возбудителей, обладать минимальным количеством побочных действий. Кроме того, при выборе стартового антибиотика необходимо учитывать локальные данные в отношении антибиотикорезистентности микроорганизмов. Кокрейновский систематический обзор 16 рандомизированных контролируемых исследований, включающий 1116 детей с инфекцией нижних отделов мочевыводящего тракта, показал, что антибиотикотерапия продолжительностью 10 дней является более предпочтительной для полной элиминации возбудителя, чем однократный прием антибиотика [22]. В соответствии с рекомендациями Американской академии педиатров по ведению детей от 2 до 24 месяцев с инфекцией мочевыводящих путей

² Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит». 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.

оптимальная продолжительность антибактериальной терапии составляет от 7 до 14 дней [23]. Стоит обратить внимание, что бессимптомная бактериурия не требует применения антибактериальной терапии, она должна быть назначена только в случае наличия клинических проявлений болезни.

Главным возбудителем неосложненных инфекций мочевыводящих путей у детей и подростков до 18 лет в России в 91,4% случаев являются энтеробактерии, при этом 77,1% случаев инфекции обусловлены *E. coli* [24]. Помимо кишечной палочки, этиологическим фактором инфекции также может быть *St. saprophyticus*. Оба возбудителя высокочувствительны к комбинации амоксицилина/клавуланата [1]. Данный комбинированный антибактериальный препарат включен в зарубежные клинические рекомендации в качестве препарата стартовой терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей [25]. В многоцентровом проспективном исследова-

нии было показано, что в России чувствительность бактерий рода *Enterobacteriaceae* к амоксицилину/клавуланату составляет 95,6% по критериям EUCAST [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, широкое использование комбинированного антибактериального препарата амоксицилина/клавуланата оправдано как с точки зрения удобства для родителей и их детей, так и с точки зрения эффективности. Широкий спектр действия амоксицилина/клавуланата против основных возбудителей респираторных, мочеполовых и иных других инфекций у детей дает основание рекомендовать препарат к применению в амбулаторной практике.



Поступила / Received 08.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2020

Принята в печать / Accepted 24.06.2020

Список литературы

- Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Saag M.S., Pavia A.T. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 50th ed. 2020.
- Wise R., Andrews J.M., Bedford K.A. In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978;13(3):389–393. doi: 10.1128/AAC.13.3.389.
- González M.M., Kosmopoulou M., Mojica M.F., Castillo V., Hinchliffe P., Pettinati I. et al. Bisthiazolidines: A Substrate-Mimicking Scaffold as an Inhibitor of the NDM-1 Carbenapenemase. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):544–554. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00046.
- Vella P., Hussein W.M., Leung E.W.W., Clayton D., Ollis D.L., Mitić N. et al. The identification of new metallo- β -lactamase inhibitor leads from fragment-based screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(11):3282–3285. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.027.
- Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
- Cole M. Biochemistry and Action of Clavulanic Acid. *Scott Med J*. 1982;(27):10–16. doi: 10.1177/003693308202705103.
- Marchisio P., Galli L., Bortone B., Ciarcia M., Motisi A., Novelli A. et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(12):10–21. doi: 10.1097/INF.0000000000002452.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манерев Ф.К., Мизерничий Ю.Л. и др. *Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации*. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с. Режим доступа: <http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/pneumonia-1.pdf>.
- Яковлев С.В., Елисеева Е.В., Суворова М.П., Дронов И.А., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Евразийские клинические рекомендации. Педиатрия*. 2017;(1):17–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnih-sredstv-v-ambulatornoy-praktike-evraziyskie-klinicheskie-rekomendatsii>.
- Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата. *ПМЖ*. 2003;(18):1011. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/Vnebolnychnye_infekcii_nizhnih_dyhatelnyh_putey_vybor_optimalnogo_antibakterialnogo_preparata.
- Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):14–21. doi: 10.1093/jac/dky065.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Агапова Е.Д., Розанова С.М., Гургуцидзе Е.Н. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования
- ПеГАС-I. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(2):154–166. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2005/2/smac-2005-t07-n2-p154/smac-2005-t07-n2-p154.pdf>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Кречикова О.И., Гудков И.В., Агапова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(1):33–47. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2006/1/smac-2006-t08-n1-p033>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2010/4/smac-2010-t12-n4-p329>.
- Kovács E., Sahin-Tóth J., Tóthpál A., van der Linden M., Tirczka T., Dobay O. Co-carriage of Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis among three different age categories of children in Hungary. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229021. doi: 10.1371/journal.pone.0229021.
- Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., Motyl M., Singhal P.K., Kozlov R.S. et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
- Mather M.W., Drinnan M., Perry J.D., Powell S., Wilson J.A., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:102–109. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.041.
- Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2018;(3):10–15. Режим доступа: https://pediatria.orscience.ru/archive/2018/-3-2018/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u_3597.
- Thanaviratnanich S., Laopaiboon M., Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4):1–38. doi: 10.1002/14651858.CD004975.pub2.
- Kuroki H., Ishiwada N., Inoue N., Ishikawa N., Suzuki H., Himi K., Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother*. 2013;19(1):12–19. doi: 10.1007/s10156-012-0444-1.
- Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander project 1998–2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):229–246. doi: 10.1093/jac/dkg321.

22. Vick A.M. Antibiotics for lower urinary tract infection in children. *Nursing times*. 2014;110(6):22. Available at: <https://www.nursingtimes.net/roles/childrens-nurses/antibiotics-for-lower-urinary-tract-infection-in-children-31-01-2014>.
23. Subcommittee on Urinary tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
24. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология*. 2020;(1):19–31. doi: 10.18565/urology.2020.1.19-31.
25. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.

References

1. Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Saag M.S., Pavia A.T. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 50th ed. 2020.
2. Wise R., Andrews J.M., Bedford K.A. In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1978;13(3):389–393. doi: 10.1128/AAC.13.3.389.
3. González M.M., Kosmopoulou M., Mojica M.F., Castillo V., Hinchliffe P., Pettinati I. et al. Bisthiazolidines: A Substrate-Mimicking Scaffold as an Inhibitor of the NDM-1 Carbapenemase. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):544–554. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00046.
4. Vella P., Hussein W.M., Leung E.W.W., Clayton D., Ollis D.L., Mitić N. et al. The identification of new metallo-β-lactamase inhibitor leads from fragment-based screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(11):3282–3285. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.027.
5. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
6. Cole M. Biochemistry and Action of Clavulanic Acid. *Scott Med J*. 1982;(27):10–16. doi: 10.1177/003693308202705103.
7. Marchisio P., Galli L., Bortone B., Ciarcià M., Motisi A., Novelli A. et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(12):10–21. doi: 10.1097/INF.0000000000002452.
8. Geppé N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Kozlova L.V., Malakhov A.B., Manerov F.K., Mizernitskiy Yu.L. et al. Community-acquired pneumonia in children. *Clinical guidelines*. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/pneumonia-1.pdf>.
9. Yakovlev S.V., Eliseeva E.V., Suvorova M.P., Dronov I.A., Sidorenko S.V., Rafalskiy V.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. *Consilium Medicum. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii. Pediatriya = Consilium Medicum. Eurasian clinical guidelines*. *Pediatrics*. 2017;(1):17–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnih-sredstv-v-ambulatornoj-praktike-evrazijskie-klinicheskie-rekomendatsii>.
10. Yakovlev S.V. Community-acquired lower respiratory tract infections: optimal antibacterial drug selection. *RMZH = RMJ*. 2003;(18):1011. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/vnebolynichnye_infekcii_nighnih_dyhatelnyh_putey_vybor_optimalnogo_antibakterialnogo_preparata.
11. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):14–21. doi: 10.1093/jac/dky065.
12. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpinyev K.V., Agapova E.D., Rozanova S.M., Gugutsidze E.N. et al. Antimicrobial resistance of streptococcus pyogenes in Russia: results of multicentre prospective study PEHAS-I. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(2):154–166. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2005/2/cmca-2005-t07-n2-p154/cmca-2005-t07-n2-p154.pdf>.
13. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpinyev K.V., Krechikova O.I., Gudkov I.V., Agapova E.D. Antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae in Russia in 1999–2005: results of multicentre prospective studies PEHASUS-I and PEHASUS-II. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;8(1):33–47. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/1/cmca-2006-t08-n1-p033>.
14. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/cmca-2010-t12-n4-p329>.
15. Kovács E., Sahin-Tóth J., Tóthpál A., van der Linden M., Tirczka T., Dobay O. Co-carriage of Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis among three different age categories of children in Hungary. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229021. doi: 10.1371/journal.pone.0229021.
16. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., Motyl M., Singhal P.K., Kozlov R.S. et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016;5(2):139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
17. Mather M.W., Drinnan M., Perry J.D., Powell S., Wilson J.A., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:102–109. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.041.
18. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Consilium Medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatrics*. 2018;(3):10–15. (In Russ.) Available at: https://pediatria.orscience.ru/archive/2018/-3-2018/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u_3597.
19. Thanaviratnanich S., Laopaiboon M., Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4):1–38. doi: 10.1002/14651858.CD004975.pub2.
20. Kuroki H., Ishiwada N., Inoue N., Ishikawa N., Suzuki H., Himi K., Kurosaki T. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *J Infect Chemother*. 2013;19(1):12–19. doi: 10.1007/s10156-012-0444-1.
21. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander project 1998–2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(2):229–246. doi: 10.1093/jac/dkg321.
22. Vick A.M. Antibiotics for lower urinary tract infection in children. *Nursing times*. 2014;110(6):22. Available at: <https://www.nursingtimes.net/roles/childrens-nurses/antibiotics-for-lower-urinary-tract-infection-in-children-31-01-2014>.
23. Subcommittee on Urinary tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
24. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study "Darmis-2018". *Urologia = Urology*. 2020;(1):19–31. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2020.1.19-31.
25. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Ермакова Дарья Денисовна, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Марин Татьяна Висентьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Daria D. Ermakova, Clinical resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med), Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg. 2, 8, Petrovskiy boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Tatiana V. Marin, PhD (Med), Assistant professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia