

Ингибиторозащищенные пенициллины при бактериальных респираторных инфекциях в педиатрии

А. В. Голуб, С. Б. Якушин

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

На протяжении десятилетий медицинская наука находится в постоянном поиске решения проблемы неэффективности антибактериальной терапии 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. В данном обзоре представлены показания к назначе-

нию амоксициллина/клавуланата при наиболее часто встречающихся в педиатрической практике инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также ЛОР-органов. Кроме того, рассмотрен актуальный вопрос применения антибиотиков в виде современных лекарственных форм, удобных и безопасных для применения в педиатрии.

Ключевые слова: амоксициллин/клавуланат, инфекции дыхательных путей, дети.

Penicillin/Beta-lactamase Inhibitor Combinations in the Treatment of Bacterial Respiratory Tract Infections in Children

A.V. Golub, S.B. Yakushin

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Over the several decades, medical and pharmaceutical science has been trying to solve the problem of antimicrobial therapy inefficiency due to rapidly increasing antimicrobial resistance. One of the antimicrobial agents being capable to overcome the most common resistance mechanisms is a fixed-dose combination of amoxicillin (penicillin) and clavulanic acid (beta-lactamase inhibitor). This article reviews the indications for use of amoxicil-

lin/clavulanate in children with the most common upper and lower respiratory tract infections. Administration of the novel antimicrobial drug formulations considered to be more convenient and safe for pediatric patient is also considered.

Key words: amoxicillin/clavulanate, respiratory tract infections, children.

Контактный адрес:
Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Инфекции дыхательных путей в практике участкового педиатра и проблема резистентности их возбудителей

Респираторные инфекции являются самыми часто встречающимися патологическими состояниями в педиатрической практике, имеющими характерную сезонность роста заболеваемости. При этом инфекции у детей имеют выраженные социально-экономические последствия, напрямую зависящие в том числе и от адекватности выбора стартовой *антибиотикотерапии* (АБТ), в случае ее необходимости [1]. При этом 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 *антимикробных препаратов* (АМП) в амбулаторной педиатрии ограничен, главным образом, бета-лактамами и макролидами, особое значение имеют механизмы, связанные с формированием устойчивости возбудителей к данным классам препаратов. Важная роль здесь отводится бета-лактамазам грамтрицательных бактерий. Указанные ферменты, в зависимости от их типа, способны разрушать природные и синтетические пенициллины, а также некоторые цефалоспорины [2]. Именно поэтому в середине 60-х годов прошлого столетия остро возникла необходимость поиска вещества, способного ингибировать бета-лактамазы, что и привело в последующем к открытию клавулановой кислоты, а в 1981 г. медицинской общественности был представлен комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавуланат [3].

Клавулановая кислота обладает афинностью в отношении бета-лактамаз молекулярного класса А и образует с ними стабильные комплексы. Это

позволяет основному «игроку» — амоксициллину беспрепятственно разрушать микробную клетку. Таким образом, клавуланат возвращает природную чувствительность микроорганизма к этому антибиотику. 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].

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам, в 1999–2013 гг. сохраняется высокая чувствительность пневмококков к амино- и *ингибиторозащищенным пенициллинам* (ИЗП) на фоне медленного, но прогрессирующего роста устойчивости к природным пенициллинам и макролидам (таблица).

Следующим, заслуживающим особого внимания возбудителем ИДП, является *Haemophilus influenzae*. Интерес к нему обусловлен, прежде всего, способностью продуцировать бета-лактамазы, что в определенных ситуациях ставит под вопрос возможность безусловного назначения аминопенициллинов, при этом амоксициллин/клавуланат сохранял активность в отношении 99,1% микроорганизмов.

На фоне очевидного повышения уровня устойчивости к различным классам АМП основных респираторных возбудителей, на протяжении многих лет сохраняется 100%-ая активность бета-лактамов 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 чувствительности отдельных возбудителей к отдельным антибиотикам. В этой связи

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

Антибиотик	Период исследования (n – количество штаммов)			
	ПеГАС I, 1999–2003 гг. (n=791)	ПеГАС II, 2004–2005 гг. (n=913)	ПеГАС III, 2006–2009 гг. (n=744)	ПеГАС IV, 2010–2013 гг. (n=430)
	количество чувствительных штаммов, %			
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

в последнее время использование препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности этиологически значимых микроорганизмов, становится все более и более оправданным. Самым популярным ИЗП исторически является амоксициллин/клавуланат, в связи с этим рассмотрим показания к его назначению при наиболее значимых инфекциях в педиатрической практике.

Острый средний отит (ОСО). ОСО является 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 *Moraxella catarrhalis*. Важную 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 двух лет;
- у детей старше двух лет при тяжелом течении (выраженный болевой синдром, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, 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 течении ОСО служит амоксициллин; в случае тяжелого течения и наличия факторов риска устойчивости микроорганизмов (АБТ в течение предшествующих трех 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 риносинусита, 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 котримоксазол не обеспечивают необходимой эрадикации БГСА и не могут применяться для лечения вследствие неблагоприятного профиля безопасности [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 воспалениям 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 одного 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 возможно вирусную этиологию ВП, все дети должны получать АБТ из-за отсутствия высокочувствительных методов дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной этиологии.

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

Режим дозирования амоксициллина/клавуланата и длительность АБТ

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

Для детей младше 12 лет дозу устанавливают в зависимости от массы тела 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. 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.

Обычная длительность АБТ острых бактериальных инфекций составляет 7–10 дней. Отсутствие положительной динамики через 48 ч от начала терапии диктует необходимость пересмотра АБТ. В случае АБТ пенициллинами стрептококкового тонзиллита/фарингита длительность приема АМП должна составлять 10 суток для гарантированной эрадикации возбудителя. Длительность АБТ при рецидивирующих формах или обострениях хронических инфекций может, при необходимости, быть больше [2, 9].

Лекарственные формы для детей

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 суспензии, приготовленной дома, 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 лекарственных форм с высокими характеристиками безопасности применения специально для детей.

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, а высвобождение ингибитора бета-лактамаз из микрогранул растворимых таблеток происходит в верхних отделах кишечника, исключая его разрушение соляной кислотой в желудке.

Заключение

Микробный пейзаж большинства ИДП в педиатрической практике предусматривает выбор бета-лактамы АМП в качестве препаратов первого ряда. При относительной однородности структуры бактериальных возбудителей инфекций ЛОР органов и инфекций верхних/нижних дыхательных путей и схожей эпидемиологии их резистентности к АМП, амоксициллин/клавуланат имеет сегодня большое значение для гарантированного успеха стартовой эмпирической терапии при наличии факторов риска ее неэффективности [16]. Немаловажным аспектом является и постоянное совершенствование лекарственных форм амоксициллина/клавуланата, что привело к созданию диспергируемых таблеток, лишенных недостатков обычных таблетированных форм и суспензий, и сделало применение препарата в педиатрической практике еще более удобным и безопасным.

Литература

1. Textbook of pediatric infectious diseases. Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler G.J., et al. editors. 5th ed. Philadelphia: 2004. p.210-310.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2007.— 464 с.
3. Rolinson G.N. Forty years of β -lactam research. JAC1998; 41:589-603.
4. 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.
5. 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; 7:154-66.
6. Kozlov R.S., Sivaja O.V. Antimicrobial resistance of clinical *H. influenzae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEhASus). Proceedings of the 8th European Congress of Chemotherapy and Infection. Budapest, Hungary; 26-28 October, 2006, P. 280.
7. Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
8. Научный отчет о многоцентровом исследовании антимикробной резистентности клинических штаммов пневмококков, гемофил и группы А стрептококков (ПеГАС-IV). Смоленск, 2014.
9. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Под ред. Баранова А.А., Страчунского Л.С. Минздравсоцразвития России. М.:2006.— 42 с.
10. Berthe-Aucejo A., Girard D., Lorrrot 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.
11. Alburyhi M.M., Sial 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.
12. 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.
13. Bersanetti P.A., Almeida R. M.R.G., Barboza M., et al. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. Biochemical Engineering Journal 2005; 23:31-6.
14. 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.
15. Dispersible Tablets. Available at: http://www.unicef.org/supply/index_53571.html
16. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011; 13:322-34.