

Опыт применения амоксициллина/сульбактама (Трифамокса ИБЛ®) у часто болеющих детей

Антибактериальная терапия является одним из важнейших компонентов лечения воспалительных заболеваний органов верхних и нижних дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей и других инфекционных заболеваний у детей.

Амоксициллин/клавуланат давно стал базовым препаратом для лечения таких воспалительных заболеваний, как синусит, отит, тонзиллофарингит. Вместе с тем в педиатрической практике известны и нежелательные действия клавуланата на систему пищеварения, проявляющиеся в виде диареи и диспепсических расстройств, на долю которых, по данным ряда авторов, приходится 18-20%. Эти побочные явления связаны прежде всего с наличием клавулановой кислоты.

Дело в том, что амоксициллин представляет собой слабое основание и поэтому наиболее полное его всасывание происходит при щелочном значении рН в верхних отделах тонкого кишечника. Клавуланат представляет собой слабую кислоту, поэтому абсорбция препарата всегда будет неполной, а остаточные концентрации высокими. В последние годы активно проводились исследования в области разработки лекарственных форм по инновационной технологии, в основе которой — равномерная дисперсия частиц по новой методике (амоксициллин/клавулановая кислота в форме Солутаб) для предотвращения побочных явлений. Данная технология позволяет повысить всасывание клавулановой кислоты до 62-66%, а действующее вещество в неизменном виде максимально всасывается в зоне воспаления.

Сульбактам имеет ряд преимуществ. Он является необратимым ингибитором бета-лактамаз, выделяемых микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. Сульбактам обладает собственной антибактериальной активностью в отношении *Neisseria spp.* и *Acinetobacter spp.* Он расширяет спектр активности амоксициллина за счет устойчивых к нему штаммов, не изменяя степень активности амоксициллина, связывается с пенициллинсвязывающими белками плазмы и проявляет синергизм с другими бета-лактамами антибиотиками. При развитии инфекционного процесса сульбактам обладает большей устойчивостью к изменениям рН среды, чем клавуланат, и активнее проникает в ткани. Вероятность развития нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей минимальная, так как сульбактам обладает высокой степенью абсорбции в кишечнике (более 80%). Таким способом он уменьшает нагрузку на органы пищеварения, поскольку является слабым основанием. Всасывание амоксициллина и сульбактама происходит синхронно и полно.

Одним из немаловажных преимуществ при назначении амоксициллина/сульбактама является возможность применения у лиц, в анамнезе уже получавших антибиотики, и у часто болеющих детей (ЧБД).

Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ®, Laboratorios Bago S.A.) начали применять у детей 10 лет назад (по данным литературы), в нашей стране впервые он появился в 2005 году. Препарат выпускается в нескольких формах: в виде суспензии для детей раннего возраста, таблеток и порошка для инъекций. Данное обстоятельство выгодно отличает его от других, предоставляя врачу возможность выбора формы введения антибиотика, как при легких формах заболевания, так и при среднетяжелых и тяжелых. Наличие нескольких лекарственных форм амоксициллина/сульбактама (Трифамокс ИБЛ®) позволяет с успехом применять его по схеме ступенчатой терапии, при которой антибиотик вначале назначают парентерально, затем, продолжая курс лечения, при улучшении состояния — перорально; при этом как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Минздрава РФ защищенные аминопенициллины включены в Перечень необходимых и важнейших лекарственных средств РФ. Учитывая принципы рациональной антибактериальной терапии, амоксициллин/клавуланат и амоксициллин/сульбактам были включены в следующие федеральные стандарты медицинской помощи: Стандарт медицинской помощи больным с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, бактериальной пневмонией, неклассифицированной в других рубриках, пневмонией без уточнения возбудителя, абсцессом легкого с пневмонией (приказ Минздрава России № 411 от 8 июня 2007 г.).

Как показали данные литературы, в педиатрии мало работ, касающихся применения пероральной формы амоксициллина/сульбактама (Трифамокс ИБЛ®) у ЧБД.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности лечения амоксициллином/сульбактамом (Трифамокс ИБЛ®) у ЧБД в периоде обострения.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 20 детей из группы ЧБД, у которых была оценена эффективность и безопасность применения Трифамокса ИБЛ®.

Критериями включения в исследование были ЧБД с выраженными воспалительными явлениями со стороны респираторного тракта, ротоглотки и лимфоузлов. У детей были жалобы не только на частоту респираторной патологии, но и на наличие длительно

протекающих (3 нед — 3 мес) катаральных явлений, увеличенных лимфоузлов и субфебрилитета. В анамнезе у всех детей имели место частые респираторные заболевания и бронхиты (100%), ангины (25%), длительное увеличение лимфоузлов (55%), субфебрилитет (10%). Четверо детей за 10 дней до обращения безуспешно лечились антибиотиками.

В исследование были включены дети обоих полов в возрасте от 2 до 12 лет (от 2 до 6 лет — 11 детей, от 6 до 12 лет — 9 детей), получавших Трифамокс ИБЛ® амбулаторно. Исследование проводилось на протяжении 6 мес — с января по июнь 2008 г.

Основными диагнозами были следующие: у 12 детей — острый бронхит; у 5 — бронхит с обструкцией; у 3 — хронический бронхит в стадии обострения. Сопутствующие заболевания: тонзиллофарингит в стадии обострения (12); средний отит (1), инфекция мочевыводящих путей (5), лимфаденопатия (17).

В остром периоде дети осматривались на 1, 3, 7-й дни болезни. Далее катamnестическое наблюдение продолжалось на протяжении 3 последующих месяцев. В периоде реконвалесценции (в дневниках) регистрировались жалобы больных, эпизоды рецидивов и возникновение новых заболеваний.

Комплексное обследование больных включало: микробиологическое исследование микрофлоры из ротоглотки (до начала лечения), серологическое исследование крови методом ИФА и ПЦР (в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, НПФ «Литех») для исключения хламидиоза, микоплазмоза, токсоплазмоза, инфицирования вирусами группы герпеса (I, II, IV, V, VI типа); дополнительно проводилось определение маркеров стрептококковой инфекции (АСЛ-О). У 5 детей потребовалось рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Для уточнения степени обструкции дыхательных путей и подбора бронхолитической терапии у 16 детей было проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спироанализатора. Учитывая наличие у детей стойкого увеличения лимфоузлов, было проведено их ультразвуковое обследование в области шеи и брюшной полости.

Амоксициллин/сульбактам все дети получали перорально в виде суспензии или таблеток (в зависимости от возраста) и независимо от приема пищи. Суточная доза (по амоксициллину) у детей в возрасте от 2 до 6 лет составляла 500-750 мг; от 6 до 12 лет — 750-1500 мг, разделенная на 2 или 3 приема. Амоксициллин/сульбактам назначался в качестве стартовой терапии по показаниям до получения результатов микробиологического и серологического обследования, то есть

эмпирически. Курс лечения амоксициллином/сульбактамом составлял 7 дней.

Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ®) детям назначали по результатам осмотра в день обращения. Эффект от лечения (хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный) оценивался при повторных осмотрах на 3-й и 7-й день лечения. У пролеченных детей анализировалась частота развития осложнений (отитов, синуситов, ангина, пневмонии) и побочных явлений — дисбактериоза, аллергических проявлений, рвоты, болей в животе и др. Окончательный осмотр проводился через 3 мес от начала лечения.

После получения серологических и микробиологических результатов обследования 13 детям (65%) была продолжена этиотропная терапия: у 4 проводилось лечение сопутствующей хламидийной инфекции и у 9 — сопутствующей герпетической инфекции.

Результаты и обсуждение

В качестве критериев оценки эффективности лечения мы ориентировались на общепризнанные клинические симптомы: температурную реакцию, выраженность катаральных явлений, тяжесть заболевания, увеличение лимфатических узлов, а также микробиологические данные.

В таблице представлено распределение клинико-диагностических критериев у обследованных детей, на основании которых принималось решение о назначении Трифамокса ИБЛ®.

Ведущим симптомом в остром периоде заболевания был кашель. Однако наличие хрипов в легких не всегда достаточно точно позволяет определить наличие симптомов обструкции. Как показывает исследование ФВД, выраженная обструкция наблюдалась у 31,3% детей. Важным обстоятельством является обнаружение скрытой бронхообструкции, которую можно выявить только при специальной дозированной пробе с бронхолитиками. Известно, что у детей с явлениями скрытой бронхообструкции в последующем может сформироваться бронхиальная астма. Следовательно, доля детей с формированием обструкции в группе ЧБД по данным инструментальных методов гораздо выше — 87,5%. Наряду с изменениями со стороны бронхолегочной системы одними из основных клинических симптомов были: яркая гиперемия зева в 100% случаев и полиаденопатия в 85% случаев. По результатам УЗИ брюшной полости у 60% детей были выявлены группы лимфоузлов, расположенные цепочками, составляющие порой целые конгломераты различных размеров (от 3x5 мм до 20x9 мм и более — 52x17 мм). Определялась также эхогенность лимфоузлов. В двух случаях была необходимость в консультации гематолога и исключении онкогематологического процесса. Полиаденопатию у ЧБД следует расценивать как генерализованную реакцию на текущую инфекцию.

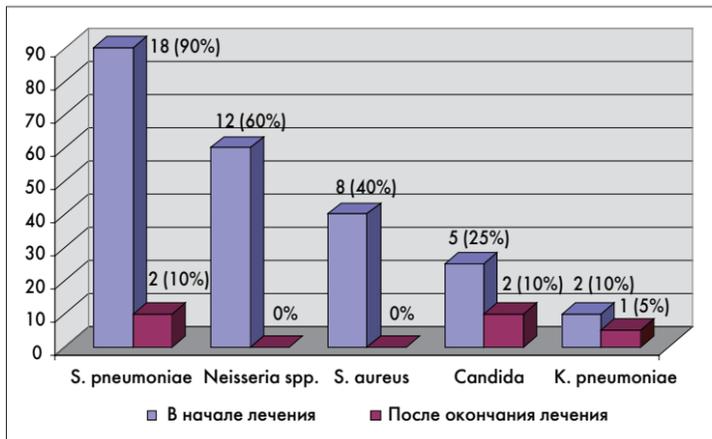


Рис. 1. Результаты микробиологического обследования ЧБД (до и после лечения амоксициллином/сульбактамом)

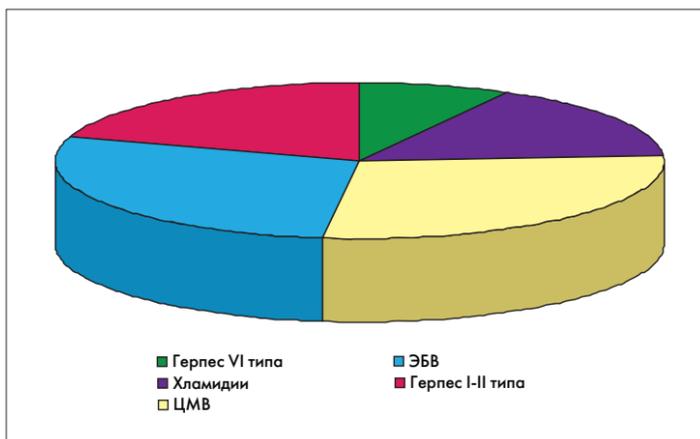


Рис. 2. Данные серологического обследования ЧБД

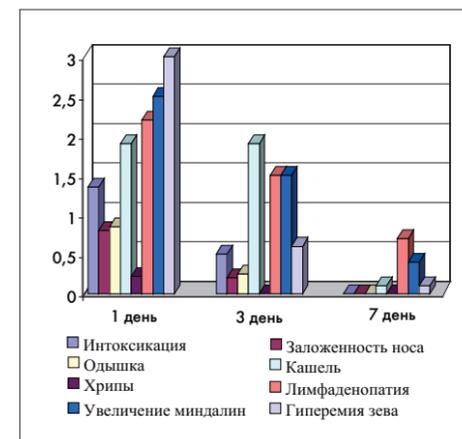


Рис. 3. Оценка клинической эффективности лечения Трифамоксом ИБЛ® у ЧБД по динамике клинических симптомов (в баллах)

У 5 дітей в аналізах мочи була виявлена незначительна лейкоцитурія і протеїнурія без виражених дизуричних явищ. Вони були расценены як інфекція мочевиводящих путей.

В групі спостережених нами дітей гіпертермія (вище 38°C) мала місце лише у 3 з 20 дітей, у решти 17 дітей при обстеженні температура була субфебрильна і не перевищала 37,2-37,5°C. В цілому, для ЧБД більш характерен тривалий субфебрилітет, ніж гіпертермія. Відсутність гіпертермії і вираженого лейкоцитоза (в середньому 9,9±0,3), можливо, свідчить про знижену імунну відповідь. Очевидно, що поєднання катаральних явищ, змінених з боку зєва і збільшення лімфоузлів пов'язані з основними патогенами, їх викликаючими. С цією метою у всіх дітей було проведено комплексне мікробіологічне і серологічне обстеження (результати представлені на рисунках 1 і 2).

По результатам мікробіологічного дослідження основними збудителями інфекцій у дітей даної групи були пневмококки, нейссерії і золотистий стафілокок. Остроту стрептококкової інфекції підтвердили високі титри АСЛ-О у 5 дітей (від 500 до 4000 ЕД).

У 19 з 20 дітей виявлена висока чутливість *S. pneumoniae* і *Neisseria spp.* до амоксициліну. З 8 штамів *S. aureus* високочутливими до амоксициліну були 7 (87,5%). Нечутливим до амоксициліну оказался один штамп (з двох) *K. pneumoniae*.

Повторне мікробіологічне обстеження проводилось після лікування амоксициліном/сульбактамом через 3 міс при контрольному огляді. Після проведеного лікування з 40 штамів представлених збудителів були виявлені три. Результати нинішнього дослідження свідчать про високу чутливість пневмокока, нейссерій і золотистого стафілокока до амоксициліну/сульбактаму.

На основі мікробіологічного і серологічного обстеження у всіх дітей виявлена змішана інфекція з переважанням

групи герпесвірусів, а також хламидійної інфекції (рис. 2).

По результатам серологічного обстеження у 18 ЧБД (90%) було виявлено декілька збудителів (мікст-інфекція), тоді як моноінфекція була виявлена лише у 2 дітей. Хотілось би звернути увагу на той факт, що переважаючими збудителями з групи герпесвірусів були ЦМВ і ЕБВ, причому у 4 з 9 дітей Ебштейна-Барр-вірусна інфекція на момент обстеження знаходилась в стадії обострення, що було підтверджено відповідними маркерами і позитивними результатами зєва на ЕБВ методом ПЦР. Практика показала, що в групі ЧБД необхідно проводити комплексне обстеження — мікробіологічне і серологічне, яке допоможе установити переважаючих збудителів не тільки в зєві.

Хорошо відомо ризик виникнення алергічної реакції у дітей з мононуклеозом при призначенні антибіотиків пеницилінового ряду. Трифамокс ІБЛ® нами призначався до отримання результатів серологічного дослідження в якості емпіричної терапії по результатам огляду і вираженості клінічних симптомів. Після отримання даних результатів за дітьми з супутньої Ебштейн-Барр-вірусної інфекції проводилось ретельне спостереження. Важливо відзначити, що ні в одному випадку на фоні лікування не виникла алергічна реакція. Нами було зроблено припущення про те, що амоксицилін/сульбактам, очевидно, має менш виражену алергізуючу дію порівняно з антибактеріальними препаратами аналогічної групи.

Ефективність Трифамокса ІБЛ® оцінювалась по динаміці клінічних симптомів в балах. Оцінювались наступні симптоми: інтоксикація, заложеність носа, одышка, кашель, хрипи, збільшення лімфоузлів (лімфаденопатія), збільшення мигдалини, гіперемія зєва. Вираженість кожного з них оцінювалась в балах від 0 до 3: 0 — відсутність, 1 — мінімальна (незначительна), 2 — середньвиражена (умерена), 3 — значимо виражена. Симптоми оцінювались на 1, 3, 7-й дні лікування (рис. 3).

Найбільш вираженими (в балах) були наступні клінічні симптоми: гіперемія зєва, збільшення мигдалини, заложеність носа і лімфаденопатія. К 3-му дню лікування гіперемія зєва зменшилась в 4,75 разів, заложеність носа — в 3,4 разів, одышка — в 3,2 разів і практично зникли хрипи в легенях. Позитивну динаміку мали також і інші клінічні симптоми. Лімфаденопатія значимо зменшилась (в 3,1 разів) к 7-му дню лікування, але повністю не зникла у 3 дітей. По цій причині їм було продовжено лікування амоксициліном/сульбактамом до 10-го дня. Дане обставина можна пояснити затриманою реакцією лімфоузлів порівняно з іншими симптомами, а також наявністю змішаної інфекції, в тому числі з супутніми цитомегаловірусної і Епштейна-Барр-вірусної інфекціями, які також потребували подальшого противірусного лікування.

Результати дослідження показали, що в разі збереження збільшених периферических лімфоузлів, після курсу антибактеріальної терапії лікарем перш за все слід виключити наявність внутріклеточних і герпесвірусних інфекцій і долікувати бактеріальні ускладнення і носительство бактеріальних збудителів.

Слід відзначити у 5 дітей з запальними змінами в аналізах мочи нормалізацію аналізів (відсутність лейкоцитурії і протеїнурії) на 3-7-й дні лікування.

Ефективність лікування дітей амоксициліном/сульбактамом пов'язана, з однієї сторони, з особливостями фармакокінетики препарату, з іншої — з утворенням стабільної концентрації в мокроті, різних ділянках, сечі і інших рідких середовищах організму.

В цілому, ефект від лікування можна оцінити як хороший у 17 дітей (85%) і задовільний у 3 (15%).

Учитувалось також розвиток бактеріальних ускладнень, побічних ефектів (дисбактеріоз, алергічні реакції і др.). Остаточний висновок про ефективність оцінювали в кінці 3-го місяця від початку лікування.

У двох дітей во время прийому антибіотика мала місце нежелательна реакція в вигляді жалоб на біль в животі на 2-й день лікування, яка пройшла самостійно і не потребувала відміни антибіотика. На фоні проводимого лікування розвиток ускладнень не спостережено. За час спостереження (в період 3 міс) жодних рецидивів захворювання, погіршення стану, виникнення нових захворювань не відзначено.

Висновки

1. Амоксицилін/сульбактам (Трифамокс ІБЛ®) цілорозумно призначати в амбулаторній практиці в групі ЧБД в якості стартової терапії при захворюваннях респіраторного тракту, тонзиллофарингітах і лімфаденопатіях, обумовлених змішаною вірусно-бактеріальною мікрофлорою.

2. Відзначено виражена позитивна динаміка к 3-му дню лікування з одужанням основного захворювання к 7-му дню прийому препарату. Ефект від лікування амоксициліном/сульбактамом в цілому у всіх дітей був позитивний (хороший — 85%, задовільний — 15%).

3. Амоксицилін/сульбактам рекомендується призначати в якості стартової терапії у ЧБД зі змішаною інфекцією (при відсутності алергічної реакції на антибіотики пеницилінового ряду) до отримання результатів мікробіологічного і серологічного обстеження.

4. Стійка лімфаденопатія у ЧБД може свідчувати про наявність вірусної або внутріклеточної інфекції, які потребують застосування інших препаратів.

5. В разі виявлення герпесвірусів або внутріклеточних збудителів по результатах комплексного обстеження у ЧБД рекомендується продовжити долікування з використанням відповідної противірусної або антибактеріальної терапії після курсу амоксициліну/сульбактаму.

«Антибіотики і хіміотерапія»,
№ 53, 2008 г.



Трифамокс ІБЛ®

Амоксицилін + Сульбактам

Вершина майстерності у єдності партнерів

амоксицилін + сульбактам — синхронна фармакодинаміка

БЦ Фарма Б.В.

Для лікування бактеріальних інфекцій у формі ін'єкцій, суспензії, таблеток

- ✓ **Ін'єкції** — внутрішньом'язове, внутрішньовенне введення
- ✓ **Суспензія** — застосовується у дітей з народження
- ✓ **Таблетки** — можливість застосування ступінчастої терапії
- ✓ **Застосування** в госпітальних і амбулаторних умовах
- ✓ **Приймається** незалежно від прийому їжі

БЦ Фарма Б.В.
01133, Україна, м. Київ,
буль. Лесі Українки, 34, під'їзд 2, оф. 407,
тел./факс: (044) 284 22 47/48

Інформація для спеціалістів. Лікарський засіб.
Випускається за рецептом лікаря. Зберігати у недоступному для дітей місці.
Перед застосуванням обов'язково порадьтеся з лікарем.

Таблетки: р. с. № UA/6849/02/01, №UA/6849/02/02, Наказ МОЗ №451, №452 від 06.08.2007
Ін'єкції: р. с. № UA/6849/03/01, №UA/6849/03/02, Наказ МОЗ №454, №455 від 06.08.2007
Порошок для приготування суспензії: р. с. № UA/6849/01/01, №UA/6849/01/02,
Наказ МОЗ №454, №455 від 06.08.2007