

Е.И. Юлиш, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Обоснование выбора стартовой антибактериальной терапии при бактериальных заболеваниях органов дыхания у детей

На протяжении длительного периода истории ведущими причинами смерти человека были инфекции. Именно инфекционные болезни определяли очень низкую продолжительность жизни. Совсем недавно, чуть более полувека тому назад, диагнозы «сепсис», «пневмония», «перитонит», не говоря о чуме, холере, тифе, нередко являлись приговором для больного. И сколько существует мир, столько продолжается борьба с инфекциями. Большое количество исследований, посвященных данной проблеме, датируется XIX веком. Однако созданные тогда на основе ртути, мышьяка, серебра и других элементов препараты для лечения инфекций отличались высокой токсичностью и низкой эффективностью. Первые вещества, губительно воздействующие на микроорганизмы, но приемлемые для человека, были открыты во Франции в институте Пастера только в 30-х годах XX века среди производных синтетических красителей. Они получили название сульфаниламиды, или «химиопрепараты», а процесс лечения ими был назван химиотерапией.

Перелом в проблеме лечения инфекционных заболеваний наступил примерно в тот же период, в 1929 г., когда английский микробиолог А. Флеминг открыл первый антибиотик — пенициллин. Удачная случайность стала наиболее выдающимся открытием XX века и ознаменовала начало новой эры в медицине — эры антибиотиков. Человечество научилось использовать явление антагонизма бактерий, при котором в борьбе за существование бактерии, как и другие живые существа, вынуждены противодействовать друг другу. И основным оружием в этой борьбе являются ферменты, вырабатываемые одними видами бактерий и губительно воздействующие на другие виды.

Благодаря этому величайшему открытию медицинская наука и практика сделала огромный шаг вперед в спасении миллионов человеческих жизней. Казалось, обнаружена панацея, навсегда избавляющая человечество от инфекционных бед. С каждым годом появлялись новые классы антибиотиков, а в конце 70-х годов XX века прозвучало мнение, что все основные инфекционные заболевания побеждены. Более того, в 1969 г. Вильям Стюарт, президент Международной ассоциации хирургов, заявил: «...Учитывая достижения антибактериальной терапии и программ вакцинации, в ближайшее время можно будет закрыть книгу инфекционных болезней...».

Однако очень скоро выяснилось, что праздновать победу в борьбе с патогенными микроорганизмами рано, а превосходство человека над природой было иллюзорным. Более того, вопрос, на чьей же стороне преимущество в этом противостоянии, приобрел драматическую остроту. Уже в 1940 г. Е.Р. Abraham и Е. Chain обнаружили штамм *Escherichia coli*, не чувствительный к пенициллину, а к концу 60-х — середине 70-х годов прошлого века, то есть всего через 20-25 лет после начала широкого использования антибиотиков, разразилась «стафилококковая чума». Микроорганизмы, в частности стафилококки, адаптировавшись к широко используемому тогда пенициллину, мутировали, укрепили свою оболочку, что препятствовало проникновению препарата в клетку, и начали активно вырабатывать ферменты — β -лактамазы (пенициллиназы), гидролизующие антибактериальные препараты. На сегодня обнаружено более 350 β -лактамаз, синтезируемых как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами.

На фоне выраженного роста резистентности стафилококков к пенициллину в 70-х годах прошлого века резко увеличилось количество гнойно-воспалительных заболеваний стафилококковой природы,

особенно у новорожденных и детей раннего возраста. Летальность вследствие сепсиса новорожденных, острого гематогенного остеомиелита, гнойных деструктивных заболеваний легких стала угрожающе высокой. Страх перед новой эпидемией заставил многие страны выделять на поиск и внедрение новых антибиотиков огромные средства, никогда ранее не вкладываемые в медицинскую науку, что и принесло результаты.

На заре развития антибиотикотерапии препараты получали из природных продуктов. В дальнейшем, с внедрением методов их химического синтеза, появились полусинтетические модификации природных молекул, а затем и полностью синтетические антибиотики. Недостатками природного пенициллина, кроме подверженности его действию β -лактамаз, были инаktivация препарата в кислой среде желудка и, следовательно, невозможность энтерального применения, а также короткий период полувыведения, что вынуждало увеличивать кратность его парентерального введения до 6 раз в сутки. Эти недостатки пенициллина в совокупности с успешным определением в середине 1950-х годов химической структуры 6-аминопенициллановой кислоты (пенициллиновое ядро) послужили предпосылкой для создания более совершенных полусинтетических антибиотиков пенициллинового ряда. В 1960 г. синтезирован первый β -лактамный антибиотик метициллин, устойчивый к действию стафилококковых β -лактамаз, а в 1961 г. — кислотоустойчивый ампициллин, активный в отношении не только грамположительных кокков, но и таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и др. Дальнейшие разработки привели к созданию в 1972 г. препарата амоксициллин, отличающегося от своего предшественника значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами и большей активностью в отношении ряда микроорганизмов. Высокая биодоступность амоксициллина позволяла создавать концентрации антибиотика в крови, приблизительно в два раза выше таковой при приеме ампициллина.

Активное клиническое использование полусинтетических пенициллинов привело к быстрому распространению плазмидной резистентности к ним грамотрицательной флоры. Не прошло и 10 лет, как к только что внедренным в клиническую практику ампициллину и амоксициллину у большинства микроорганизмов сформировался высокий уровень резистентности. Перед медицинской общностью вновь возникла задача поиска новых

антибактериальных средств. И в начале 1970-х годов из культуры *Streptomyces clavuligerus* был получен первый мощный ингибитор β -лактамаз — клавулановая кислота. А в 1981 г. появился первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту.

Клавулановая кислота обладает свойством подавлять активность β -лактамазы бактерий благодаря наличию в своей структуре β -лактамного кольца. Она образует с β -лактамазой комплекс, предотвращающий инаktivацию антибиотика. Более того, клавулановая кислота препятствует дальнейшему росту антибиотикорезистентности микроорганизмов. Впоследствии были получены данные о том, что сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты обеспечивает реализацию противомикробного действия в отношении *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококков, гонококков, неспорообразующих анаэробов, а также способствует появлению активности препарата относительно ряда грамотрицательных микроорганизмов, ранее имеющих природную резистентность к пенициллинам.

Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) высоко биодоступен при энтеральном приеме, хорошо проникает практически во все ткани и жидкости организма, что определяет высокую концентрацию антибиотика в патологическом очаге. Согласно многочисленным исследованиям амоксициллин/клавуланат достаточно хорошо переносится детьми разного возраста — нежелательные явления при применении антибиотика развиваются весьма редко. Особо следует подчеркнуть, что амоксициллин/клавуланат не оказывает токсического действия на плод. Так, при проведении проспективного исследования по оценке безопасности применения амоксициллина/клавуланата в первом триместре беременности с участием почти 400 женщин патологическое влияние препарата на плод не было обнаружено.

Наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм амоксициллина/клавуланата делает возможным его применение и при проведении ступенчатой антибактериальной терапии. За более чем 30 лет использования данного лекарственного средства в терапии инфекционных заболеваний доказана высокая клиническая эффективность препарата у пациентов разного возраста, в том числе у детей. Такое «долгостельство» антибиотика стало возможным благодаря совокупности его бактерицидного действия, широкого спектра активности, включающего большую часть продуцентов β -лактамаз, благоприятного профиля безопасности и оптимальных фармакодинамических и фармакокинетических параметров.



Е.И. Юлиш

Кроме того, амоксициллин/клавуланат так же, как и незащищенный амоксициллин, сохраняет высокую активность в отношении *S. pneumoniae*. Амоксициллин/клавуланат остается эффективным и против так называемых проблемных возбудителей — *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae* (в первую очередь *E. coli* и *K. pneumoniae*), которые не только продуцируют β -лактамазы, но и обладают другими механизмами резистентности, снижающими микробиологическую и клиническую эффективность макролидов и цефалоспоринов.

В настоящее время благодаря множеству контролируемых клинических исследований с участием десятков тысяч пациентов амоксициллин/клавуланат является одним из наиболее изученных антибиотиков в мире. Согласно международным, национальным, в том числе отечественным рекомендациям и протоколам, а также рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по лечению заболеваний органов дыхания спектр активности препарата включает всех возбудителей, имеющих практическое значение в развитии внебольничных инфекционных заболеваний органов дыхания у детей и взрослых — острого среднего отита, бактериального синусита (острого и хронического), рецидивирующего тонзиллофарингита, обострений хронического бронхита и внебольничной пневмонии (за исключением атипичных возбудителей, локализующихся внутриклеточно). В настоящее время амоксициллин/клавуланат является антибиотиком выбора при проведении стартовой терапии указанных заболеваний.

Ввиду высокой активности по отношению как к грамположительной, так и к грамотрицательной флоре, низкого риска развития побочных эффектов, особенно у детей раннего возраста, Амоксиклав® является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии, в частности при лечении заболеваний органов дыхания. Так, статистика использования антимикробных препаратов в странах Европы свидетельствует о том, что до 50% случаев амбулаторного и до 75% стационарного использования препаратов пенициллинового ряда приходится на ингибиторзащищенные пенициллины, причем с 1998 по 2007 г. частота назначения указанного препарата значительно увеличилась.

У детей, особенно раннего возраста, становление биоценоза дыхательных путей (как верхних, так и нижних) ассоциируется с повышенной частотой патологии органов дыхания, в том числе бактериальной этиологии. Бактериальные возбудители, с которыми ребенок впервые сталкивается при контактах за пределами дома, например при посещении организованных детских коллективов, колонизируют слизистые оболочки дыхательных путей и в условиях несформировавшейся иммунной системы вызывают инфекционные заболевания. Кроме того, неполноценность местных систем защиты ребенка первых лет жизни, сниженная общая резистентность обуславливают активизацию микрофлоры дыхательных путей при воздействии острой вирусной инфекции и определяют развитие бактериальной патологии.

Немалый процент популяции – до 30-40% – составляют часто и длительно болеющие респираторными заболеваниями дети, нередко страдающие хроническими заболеваниями: хроническим тонзиллитом, фарингитом, синуситом, аденоидитом, рецидивирующим отитом, рецидивирующим бронхитом и т.д. У таких детей любая острая респираторная вирусная инфекция сопровождается обострением основного заболевания и нередко развитием инфекционных осложнений. Также довольно часто у данной категории детей развиваются и внебольничные пневмонии.

Согласно данным многочисленных исследований этиология заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей, в том числе внебольничной пневмонии, связана с микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей, – *S. pneumoniae* (от 50 до 80% случаев), гемофильной палочкой (10-15%), гемолитическими стрептококками группы А (чаще *S. pyogenes* и *S. viridans*). В последние годы среди возбудителей заболеваний респираторного тракта называют *Chlamydia pneumoniae*

и *Mycoplasma pneumoniae*, выявляемые в 20-25% случаев.

Показанием к назначению антибактериальных препаратов (табл.) является развитие явного бактериального воспалительного процесса в верхних или нижних отделах дыхательных путей – гнойного среднего отита, гнойного синусита, ангины, эпиглоттита, паратонзиллярного абсцесса, обострения хронического бронхита, пневмонии.

Золотым стандартом антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний бактериальной природы являются β-лактамы антибиотики, которые большинство авторов рассматривают в качестве препаратов первого выбора (рис.). Вместе с тем особого внимания заслуживает ингибиторзащищенный амоксициллин – амоксициллина клавуланат (Амоксиклав®). Кроме расширенного антибактериального спектра и более высокой клинической эффективности препарата в лечении респираторных заболеваний по сравнению с амоксициллином, при применении Амоксиклав® у детей наблюдается меньшее количество аллергических реакций, а на фоне десятидневного применения практически отсутствует отрицательное влияние на микрофлору кишечника. Наряду с этим согласно данным других исследований защищенные пенициллины, в частности Амоксиклав®, характеризуются самой низкой частотой ранней и общей неэффективности лечения (10,4 и 14% соответственно).

Показаниями для назначения Амоксиклава® у детей являются:

- Инфекции верхних дыхательных путей:
 - рецидивирующий или персистирующий острый средний отит, вызванный *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*;
 - тонзиллофарингит и синусит, эпиглоттит.
- Инфекции нижних дыхательных путей:
 - пневмония, обострение хронического бронхита.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Таблица. Признаки бактериальной этиологии заболеваний дыхательных путей		
Признак	Возможная инфекция	Подтверждение
Боль в горле, налеты	Стрептококковая (группы А) ангина	Микробиологическое исследование зева
Боль в ухе	Острый (средний) отит	Отоскопия
Увеличение лимфоузла	Лимфаденит	
Заложенность носа в течение 2 нед и более, гнойное отделяемое из носа	Синусит	Рентгенография придаточных пазух носа
Одышка без обструкции; асимметрия хрипов при аускультации; втяжение грудной клетки	Пневмония	Рентгенография грудной клетки
Лейкоцитоз (12×10^9) и/или $>5\%$ палочкоядерных нейтрофилов и/или $CO_2 > 20$ мм/ч	Пневмония или бактериальная инфекция другой локализации (в том числе инфекция мочевыводящих путей)	Рентгенография, анализ мочи, наблюдение

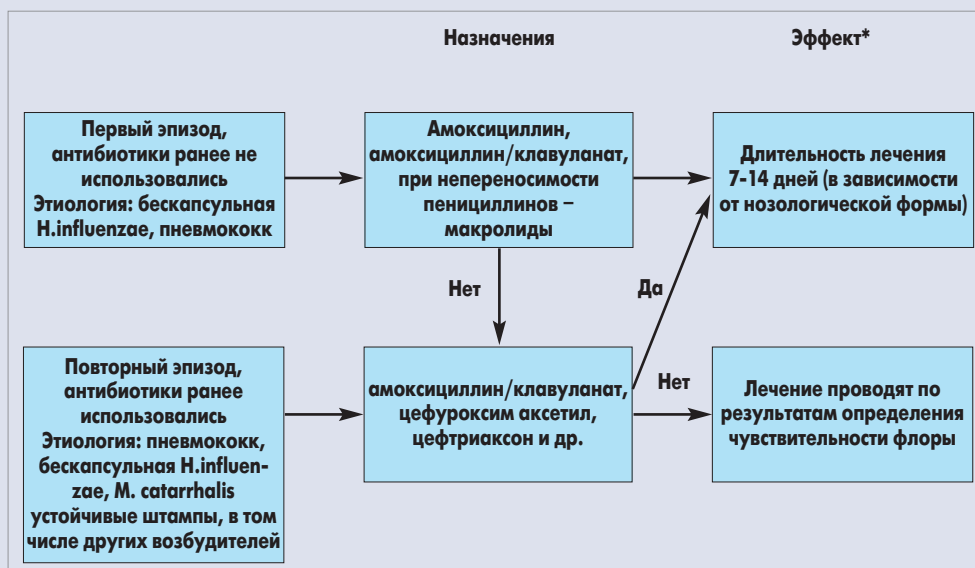


Рис. Алгоритм лечения бактериальных осложнений заболеваний органов дыхания

* Оценка эффекта: снижение температуры тела в течение 36-48 ч, уменьшение или исчезновение симптомов заболевания.

инфекциях дыхательных путей Амоксиклав® назначают:

- по 625 мг (500 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты) каждые 8 ч (в 3 приема);
- по 1000 мг (875 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты) каждые 12 ч (в 2 приема);

- внутривенно по 1,2 г амоксициллина клавуланата каждые 8 ч (3 раза в сутки);
- внутривенно по 1,2 г каждые 6 ч – при очень тяжелом течении инфекции.

Амоксиклав® выпускается в виде:

- суспензии в дозировках:
 - 156,25 мг/5 мл во фл. (амоксициллин 125 мг, кислота клавулановая 31,25 мг);
 - 312,5 мг/5 мл во фл. (амоксициллин 250 мг, кислота клавулановая 62,5 мг).

– таблеток в оболочке:

- Амоксиклав® 2Х (625 мг и 1000 мг);
- Амоксиклав® Квиктаб (625 мг и 1000 мг) – диспергируемые (растворимые) таблетки.

– для внутривенного введения:

- 600 мг во фл. (амоксициллин 500 мг, кислота клавулановая 100 мг);
- 1200 мг во фл. (амоксициллин 1000 мг, кислота клавулановая 200 мг).

Преимуществом диспергируемой формы является возможность растворения в воде, чае, соке. Это оптимальная форма для детей при боли в горле или для тех, кому трудно глотнуть таблетку, не разжевывая. Повышается комплаенс, обеспечиваются быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови, высокая биодоступность (до 90%).

Список литературы находится в редакции.

4-41-AMB-РЕЦ-0912



Амоксиклав®

Амоксициллин + Клавулановая кислота

ТАБЛЕТКИ, ЦО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ

ДИТЯЧА ФОРМА

ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ

ДЛЯ В/В ІН'ЕКЦІЙ

Амоксиклав® – комбінація амоксициліну, пеніцилінового антибіотика з широким спектром антибактеріальної активності, і клавуланової кислоти, яка захищає амоксицилін від руйнування бета-лактамазами мікроорганізмів. Обидва компоненти добре розподіляються у рідинах і тканинах організму (легені, ексудат середнього вуха, секрет верхньощелепних синусів, секрет носових пазух, плевральна та перитонеальна рідинка, передміхурова залоза, мигдалики, мокротиння, бронхіальний секрет, печінка, жовчний міхур, матка, яєчники, синовіальна рідинка).

Показання: лікування бактеріальних інфекцій: ЛОР-органів, у т.ч. рецидивуючі тонзиліти, синусити, середні отити, дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія), сечовидільної системи, у т.ч. цистити, уретрити, пієлонефрити, шкіри та м'язів тканин, у т.ч. запалення підшкірної клітковини, укуси тварин, кісток і суглобів, у т.ч. остеоїеліти, жіночих статевих органів (септичний аборт, післяпологовий сепсис, сепсис тазових органів), абдомінальні інфекції та післяопераційні інтраабдомінальні ускладнення, в тому числі інтраабдомінальний сепсис, одонтогенні інфекції, у т.ч. дентальні абсцеси.

Побічні реакції: діарея, нудота, блювання, кандидоз та інші.

Повний перелік можливих побічних реакцій дивись в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. За більш детальною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції лікарського засобу представнику заявника Сандоз д.д., Словенія або надати інформацію за адресою/ телефоном представництва/

Упаковка може також містити інформацію нанесену шрифтом Брайля.

Представництво Сандоз д.д. в Україні: вул. Амосова, 12, Київ, 03680.
Не для продажу. Відпускається за рецептом.

АМОКСИКЛАВ® РП.МОЗ України. UA/7064/01/01, UA/7064/01/02, UA/3011/04/02, UA/3011/04/01.

SANDOZ
Здорові рішення