



УДК 615.281+615.37

ОВЧАРЕНКО Л.С., ВЕРТЕГЕЛ А.А.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

## ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ. НЕОБХОДИМОСТЬ ИЛИ ПОЛИПРАГМАЗИЯ? ЧАСТЬ 2

**Резюме.** В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов, а также тактика профилактики лекарственной аллергии у пациентов, принимающих антибиотики. Представлен алгоритм действий врача при решении вопроса о назначении антибиотика ребенку.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, лекарственная гиперчувствительность, антигистаминные средства, амоксициллин/клавуланат.

### Аллергические реакции и обоснованность профилактического использования антигистаминных препаратов при антибиотикотерапии

Антибактериальные препараты (АП) являются одной из наиболее частых причин развития клинических проявлений лекарственной аллергии как у взрослых, так и у детей [1]. Среди различных классов АП наиболее распространенными причинами сенсибилизации являются  $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины) и ко-тримоксазол. Гиперчувствительность к АП может возникать как в виде аллергических реакций I типа — немедленных, обычно опосредованных IgE, так и в виде реакций IV типа — гиперчувствительности замедленного типа (как правило, не связанных с IgE, а опосредованных T-клеточными механизмами), реже — обусловленной иммунными комплексами [2]. Также следует учитывать, что реакции гиперчувствительности могут вовсе не иметь аллергического происхождения и формироваться без участия иммунологических механизмов [3].

Вполне понятно, что для решения вопроса о проведении каких-либо терапевтических или профилактических мероприятий необходимо иметь максимально четкое представление о генезе развившихся нежелательных явлений (НЯ). Это в полной мере касается и вопросов профилактического использования противоаллергических средств (чаще всего — антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов) для предотвращения лекарственной аллергии у детей

независимо от наличия у них аллергической предрасположенности, в частности, при назначении АП.

Учитывая определенную ограниченность действия антигистаминных препаратов только на эффекты, обусловленные гистамином, показанием для их назначения может служить наличие симптомов, ассоциированных именно с данным медиатором. К сожалению, с учетом множества видов и механизмов гиперчувствительности реализация данного превентивного подхода на практике наталкивается на существенные ограничения.

По данным S. Kamboj et al., несмотря на то, что НЯ, связанные с применением лекарств, не редкость, количество истинных аллергических (иммунологических) реакций в их составе незначительное [4]. По данным исследования эпизодов потенциальной аллергии, возникшей после применения пенициллинов у взрослых, только в 10 % случаев было подтверждено наличие истинных аллергических реакций. При изучении подобной проблемы у 96 детей, ранее имевших эпизоды непереносимости АП (пенициллинов — 52, цефалоспоринов — 7, азитромицина — 24, клиндамицина — 4 ребенка), по результатам кожных провокационных проб к антибиотикам у 87 из них (90,6 %) сенсибилизация подтверждена не была. Истинная аллергия к АП у детей с антибиотическим аллергическим анамнезом была

© Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

подтверждена менее чем у 10 % включенных в это исследование [4].

В другом исследовании J. Iglesias-Souto et al. обнаружили, что большинство детей, имевших какую-либо кожную симптоматику на фоне применения β-лактамов, в последующем воспринимаются врачами как дети с аллергией на данные АП без соответствующего подтверждения диагноза [5]. В ретроспективном 10-летнем анализе таких ситуаций случаи аллергии к β-лактамам составили только 3,3 %. Исследователи указывают, что, несмотря на то, что международные руководства по лекарственной аллергии рекомендуют проведение повторных аллерготестирований, эти методы обладают низкой вероятностью подтверждения истинной аллергии.

В исследовании M.V. Aun et al. установлено, что у пациентов с ранее выявленными НЯ истинная аллергия на АП имеет место в 4,1 % случаев, а на плацебо — в 2 % [6]. По мнению авторов, помочь в выявлении лекарственной аллергии могут провокационные тесты, но проводить их необходимо только под контролем аллерголога.

Несколько иные данные приводят L.E. Miller et al. [7], которые среди 100 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, имеющих лекарственную аллергию, выявили 58 % случаев иммунологически и 27 % иммунологически опосредованной гиперчувствительности к АП, в 3 % аллергия отсутствовала, а в 12 % случаев причина осталась неизвестной. Наиболее часто регистрировали реакции на введение пенициллинов, цефалоспоринов, сульфаниламидов, среди которых к числу иммунологически опосредованных реакций были отнесены соответственно 68, 74 и 67 % случаев.

По данным S.J. Um et al. [8], АП являются причиной лекарственной гиперчувствительности в 18,4 % случаев. По мнению авторов, усложняет диагностические и лечебно-профилактические мероприятия тот факт, что скрытый период такой аллергии до появления первых симптомов может длиться от 3 до 105 дней.

Такой длительный и неопределенный латентный период в дополнение к сложностям в установлении генеза каждой конкретной клинической ситуации способен привести к потере четкой причинно-следственной связи между приемом АП и возникшими НЯ. Естественно, что в таких случаях невозможно своевременно и адекватно влиять на течение развившегося патологического процесса, что существенно снижает значимость и эффективность медикаментозных профилактических вмешательств. Более того, необходимо учитывать, что любое дополнительное введение очередного лекарственного средства больному ребенку (к тому же сенсibilизированному) способно потенциально ухудшить ситуацию.

*Клинические симптомы аллергии к АП* проявляются в виде кожных реакций, поражения различных тканей и органов (гемолитическая анемия, гепатит, интерстициальный нефрит), тяжелых системных реакций (анафилактический шок) либо комбинаций

этих состояний. Тяжелые, потенциально опасные для жизни пациента кожные поражения протекают в виде синдрома Стивенса — Джонсона или токсического эпидермального некролиза [9]. Таким образом, клиническая симптоматика гиперчувствительности к антибиотикам выходит далеко за рамки немедленных реакций 1-го типа, ассоциированных с выбросом гистамина с последующей патофизиологической реализацией его эффектов. Следовательно, *рутинное использование антигистаминных препаратов при лечении и профилактике данных состояний не может быть рационально обоснованным.*

Существенную практическую сложность представляет и то, что происхождение сыпи у пациентов, получающих АП, часто не удается установить вовсе, поскольку она может носить реактивный, лекарственный характер или быть индуцированной непосредственно самим заболеванием. При этом определение причины сыпи для каждого конкретного пациента является крайне важным, так как повторное негативное лекарственное воздействие может быть опасным для его жизни. И наоборот, «реабилитация» ложно подозреваемого препарата поможет избежать ненужного исключения «невинных» лекарств, необходимых для лечения больного ребенка. В иных случаях гипердиагностика аллергии к АП часто приводит к ограничению вариантов лечения из-за исключения большого перечня требующихся лекарственных средств. Так, L.M. Heinzeling et al. [10] на протяжении более 5 лет анализировали данные 612 пациентов с подозрением на лекарственный генез возникновения кожных реакций после приема медикаментозных средств. Данный механизм был подтвержден в 76 % случаев, в то время как в 24 % происхождение сыпи было расценено как реактивное или имеющее другие причины. Авторы указали, что кожные реакции на препараты в основном проявлялись макулопапулезной сыпью, крапивницей, ангионевротическим отеком, реже — острым генерализованным экзантематозным пустулезом, эозинофилией и системными симптомами (зуд), токсическим эпидермальным некролизом. В этом исследовании кожные реакции были вызваны АП в 39,8 % случаев. Исследователи пришли к выводу, что при установлении случая аллергии на основании только клинической оценки проявившихся симптомов можно ошибочно переоценить роль лекарственной аллергии в возникновении кожных реакций. В этих случаях необходима тщательная диагностика, включающая дерматологические и аллергические обследования в комбинации с кожным тестированием [10].

Учитывая, что два представителя самого важного в педиатрии класса АП — β-лактамов — пенициллины и цефалоспорины являются наиболее широко используемыми антимикробными средствами для лечения распространенных респираторных инфекций, на необходимость кожного тестирования при использовании препаратов данной группы указывали и I.S. Choi et al. [11].

Реакции гиперчувствительности к  $\beta$ -лактамам классифицируются как немедленные или отсроченные на основании времени их появления после приема препарата. За последнее десятилетие диагностическая оценка аллергических реакций на  $\beta$ -лактамы изменилась. Это связано с тем, что во многих странах, в том числе и в Украине, информативные диагностикумы для проведения кожной пробы часто недоступны. Кроме того, при наличии острой аллергической реакции чувствительность кожи к такому тестированию нередко может снижаться. В то же время при отсроченных реакциях кожная проба оказывается менее чувствительной, чем представлялось ранее. Поэтому М. Atanasković-Marković единственным выходом для установления правильного диагноза считает провокационный тест [12].

Резюмируя обзор перечисленных выше трудностей определения генеза каждого конкретного эпизода гиперчувствительности, В.У. Thong и Т.С. Тап указывают, что данная проблема осложняется тем, что в современных наблюдениях, контролируемых возникновение НЯ после приема лекарств, часто не различают иммунологически и неиммунологически опосредованную лекарственную гиперчувствительность, а также используют различную терминологию и исследуют неоднородные популяции (разные этнические группы, стационарных и амбулаторных больных, взрослых и детей) [13].

*Профилактика аллергии к АП.* Как было указано выше, одной из основных проблем при аллергии к АП у детей является гиперчувствительность к  $\beta$ -лактамам. Это связано с ведущей ролью АП данной группы при терапии бактериальных заболеваний в педиатрии, а амоксициллин и амоксициллин/клавуланат в большинстве случаев являются стартовыми средствами противомикробной терапии. Отсутствие возможности применять препараты данной группы у ребенка, которому требуется противомикробная терапия, существенно осложняет достижение оптимальных клинических результатов. Практический поиск эффективных решений этих задач продолжается во всем мире, оставляя во главе угла главный принцип — высокую безопасность выбранной методики.

Учитывая имеющиеся технические, организационные, медицинские и научные ограничения, обусловленные возникновением проблем, связанных с аллергией к  $\beta$ -лактамам у детей, большинство экспертов при обсуждении методов профилактики и лечения этих состояний основное значение отводят их ранней диагностике, отрицая необходимость профилактического применения каких-либо медикаментозных средств, в том числе антигистаминных препаратов [14–16].

Эффективным механизмом безопасного использования АП у пациентов с гиперчувствительностью является проведение процедуры десенсибилизации, считают А. Liu et al. [17]. Любые негативные реакции, которые происходят во время десенсибилизации, по наблюдениям авторов, как правило, являются гораздо менее серьезными, чем первоначальная реакция повышенной чувствительности к

препарату, а в результате 99,9 % пациентов (из 796 больных, принявших участие в этом исследовании) получили полную дозу необходимого лекарства. Авторы настаивают, что этот метод необходимо использовать под контролем аллерголога-иммунолога, имеющего специальную подготовку и опыт в области современных методов десенсибилизации.

К таким же выводам пришли Н. de Groot и W.M. Mulder, которые указывают, что если нет альтернативы тому лекарственному средству, которое вызвало аллергию, только проведение десенсибилизации может обеспечить продолжение необходимого лечения [18]. При этом десенсибилизация рациональна только в случае явного подозрения на высокую вероятность развития именно IgE-опосредованных аллергических реакций. Она должна выполняться специалистами-аллергологами в условиях стационара, где лечение потенциально возможной анафилактической реакции может быть проведено без каких-либо задержек. Данные же в отношении профилактического защитного эффекта при использовании антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов авторы считают противоречивыми и не имеющими достаточной доказательной базы.

Недоказанная эффективность антигистаминных препаратов для профилактики и лечения лекарственной аллергии является одним из главных ограничительных моментов применения препаратов данной группы. Еще одним из факторов такого ограничения является способность некоторых антигистаминных препаратов влиять на работу сердечных калиевых каналов и удлинять интервал Q-T, повышая риск развития опасной аритмии. Последний сценарий характерен для применения некоторых антигистаминных препаратов вместе с макролидными антибиотиками и противогрибковыми препаратами из семейства азолов. Кроме того, в настоящее время особое внимание уделяется генетическому полиморфизму, который влияет на индивидуальную кинетику антигистаминных препаратов у каждого конкретного пациента, а отсюда — их возможному аритмогенному потенциалу [19].

Сложность установления генеза любых проявлений гиперчувствительности у детей при лечении АП и потенциальная тяжесть их течения с высокой опасностью для жизни нередко приводят к гипердиагностике аллергии к данной группе лекарств и ограничению назначений того или иного класса антибиотиков. Учитывая то, что наиболее часто назначаемыми АП в педиатрии являются  $\beta$ -лактамы (а стартовыми препаратами при лечении большинства типичных внебольничных инфекций — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат в соответствии с национальными протоколами), это резко ограничивает арсенал педиатра при выборе противомикробного средства [20, 21]. В такой ситуации врач может использовать препараты резерва — макролидные антибиотики. При этом важно учитывать,

что необоснованное применение данного варианта антибактериальной терапии (АТ) у ребенка без аллергии к  $\beta$ -лактамам чревато опасностью снижения эффективности проводимого противомикробного лечения и, как следствие, возможного утяжеления инфекционного процесса.

Примером развития данного сценария служит ситуация, описанная группой датских экспертов М. Hinnerskov et al. [22]. В Дании, как и в Украине, препаратами выбора для лечения респираторных и урогенитальных инфекций являются аминопенициллины, а макролидам отводится роль антибиотика резерва для пациентов с документированной аллергией к  $\beta$ -лактамам. По данным авторов, нарушение этих принципов в виде нерационального использования макролидов в качестве стартового АП вместо аминопенициллинов у пациентов с заболеваниями органов дыхания привело к увеличению резистентности патогенной микрофлоры к ним, что эксперты назвали «значительным злоупотреблением макролидами для лечения всех видов заболеваний дыхательных путей» [22].

Аллергические реакции являются грозным осложнением противомикробной терапии. Рациональная настороженность врачей в отношении возможного развития гиперчувствительности служит залогом ее раннего предупреждения и своевременного исключения причинного аллергена как наиболее важного шага [9]. Системные препараты (в том числе иммуноотропные) в таких ситуациях требуются только для подавления развившихся тяжелых кожных или системных реакций. Проведение десенсибилизации в рутинной практике часто технически и организационно ограничено, поэтому может рассматриваться в тех случаях, когда нет альтернативы лекарству, вызвавшему аллергию, или другие лекарства оказываются неэффективными [9].

Позиция представителей украинской системы здравоохранения по данному вопросу абсолютно предметно и последовательно изложена в Приказе МЗ и АМН Украины от 02.04.2002 № 127/18 «Об организационных мероприятиях по внедрению современных технологий диагностики и лечения аллергических заболеваний», содержание которого полностью соответствует приведенным выше современным тенденциям мировой науки и практики [23].

Так, в «Инструкции о порядке проведения диагностики лекарственной аллергии» (пункт 1.2) указывается, что при отсутствии данных об аллергических проявлениях лекарственный препарат назначается без дополнительных обследований, за исключением назначения инъекционного АП и анестезирующих средств, перед назначением которых проводится кожный тест по методике, детально представленной в инструкции. В разделе, посвященном противопоказаниям к проведению кожного тестирования с лекарственными препаратами (пункт 5), указано, что тестирование не проводят пациентам младше 5 лет, что, как отмечалось выше, является особенностью курации детей.

При этом тестирование с лекарственными препаратами должно проводиться под контролем врача-аллерголога или врачей, прошедших специальную подготовку, включая меры по оказанию неотложной медицинской помощи лицам с анафилаксией. При наличии противопоказаний к проведению кожного тестирования с лекарственными препаратами, но в случае наличия общей потребности в этом, а также в спорных, сомнительных или сложных случаях, при лекарственной аллергии II, III или IV типов по классификации Джелла — Кумбса больного следует проконсультировать у врача-аллерголога.

Таким образом, профилактика аллергии к АП у детей не должна и не может сводиться исключительно к дополнительному применению антигистаминных средств. Накопленный мировой опыт показывает, что природа лекарственной гиперчувствительности крайне сложна. Учитывая возможный гаптенный характер развития патологического процесса, когда в качестве аллергена может выступать не непосредственно молекула антибиотика, а ее комбинация с любым (например, транспортным) белком самого макроорганизма, даже кожное тестирование не гарантирует информативный ответ на вопрос о причине развившейся гиперчувствительности. Поэтому помочь педиатру в проведении не только эффективной, но и безопасной АТ различных инфекционных заболеваний у детей может выполнение обоснованных и апробированных современных рекомендаций по применению стартовых АП и альтернативных — при аллергии.

### **Эволюция эффективных решений. Современная программа управления процессом назначения и применения АП как решение проблемы баланса эффективности и безопасности**

Практическое решение всего комплекса проблем, связанных с клиническим использованием АП в педиатрии, предполагает несколько главных позиций:

- понимание важности АП как основного средства этиотропного лечения бактериальных инфекций у детей;
- правильный выбор препарата, дозы и длительности его применения для достижения максимальной эффективности (с обязательным учетом повышения антибиотикорезистентности микробных штаммов), основанный на достоверной доказательной базе;
- обеспечение безопасности АТ, что в немалой степени зависит от тех же принципов правильности выбора препарата, дозы и длительности его применения.

Необходимость в систематизации усилий врачей для успешного решения поставленных терапевтических задач и в создании условий для мониторинга существующих реалий послужила поводом к созданию международной междисциплинарной инициативы в виде Программы управления процессом антибиотикотерапии (Antibiotic Stewardship

Program — ASP), основной целью и направлением деятельности которой является оптимизация использования АП [24].

Исходя из позиций ASP, в настоящий момент будущее эффективности и безопасности АТ зависит от промежуточного и конечного результата противостояния постоянно растущей устойчивости бактерий к большинству старых и новых АП. При увеличении количества резистентных штаммов врачу приходится назначать АП в более высоких дозах, увеличивать продолжительность его приема, комбинировать несколько противомикробных средств или неоднократно менять их по ходу терапии. Все это в значительной степени увеличивает риск развития НЯ, которые были описаны выше, и, следовательно, негативно сказывается на безопасности проводимого лечения. Таким образом, в очередной раз подтверждается главный тезис: решение проблемы безопасности АТ сводится к рациональному использованию АП, которое напрямую зависит от правильно назначенного стартового препарата.

Кроме того, в ASP отмечено, что терапевтические неудачи, связанные с неправильной тактикой лечения на амбулаторном этапе, приводят к тому, что госпитализированные пациенты, инфицированные антибиотикорезистентными бактериями, проводят больше времени в больнице и имеют более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с подобными инфекциями, вызванными чувствительными к антибиотикам штаммами.

В настоящий момент однозначно доказано, что феномен антибиотикорезистентности ассоциирован с повышением заболеваемости, более продолжительным периодом госпитализации, дополнительными затратами на здравоохранение и более высокой смертностью [25]. Причем принципиально важным является то, что повышение смертности связано не с более высокой вирулентностью резистентных микробов, а с более поздним началом адекватной АТ, то есть выход из данной ситуации именно в повышении образованности врачей в вопросах правильной стартовой терапии [26].

В связи с этим в руководстве ASP было определено понятие оптимального выбора дозы и длительности АТ, который определяется как такой, который «приводит к лучшим клиническим исходам лечения или профилактики инфекции с минимальной токсичностью по отношению к пациенту и минимальному влиянию на последующую устойчивость микроорганизмов» [27, 28].

Данный подход дает возможность максимально реализовать естественное рациональное стремление врачей всего мира использовать наиболее безопасные и эффективные схемы АТ, особенно в педиатрии [29].

Таким образом, ASP в широком смысле определена как набор практических инициатив, обеспечивающих оптимальный выбор АП, дозы и продолжительности его применения и приводящих к наилучшим клиническим результатам лечения или

профилактики инфекции при формировании наименьшего количества возможных НЯ и низком риске последующего формирования резистентности. При этом ни в одном из документов ASP или заключений экспертов не представлены и не упоминаются рекомендации по использованию дополнительных медикаментозных препаратов для профилактики НЯ, вызванных приемом АП [30].

### Эволюция эффективных решений. Амоксициллин и амоксициллин/ клавуланат

Доказательствами и примерами успешной реализации предложенных инициатив могут быть только данные современных клинических исследований, контролируемых важнейшие компоненты АТ у детей — состояние текущей эффективности и безопасности стартовых противомикробных препаратов — амоксициллина и амоксициллина/клавуланата. При этом необходимо заметить, что, согласно данным F. Salvo et al. [31], которые сравнили количество НЯ, возникающих при применении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, лучше переносился пациентами именно последний, что и определяет в настоящий момент его широкое использование в мировой клинической практике.

Для лечения широкого круга внебольничных инфекций амоксициллин/клавуланат был впервые предложен в режиме трехкратного приема суточной дозы (соотношение амоксициллина и клавуланата в этих формах было 2 : 1 и 4 : 1). Спустя десять лет были разработаны схемы применения амоксициллина/клавуланата дважды в день (соотношение компонентов 7 : 1), что в полной мере обеспечило эквивалентную бактериологическую и клиническую эффективность. Эквивалентность двух режимов дозирования была подтверждена в рандомизированных клинических испытаниях у взрослых (при инфекциях кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, нижних дыхательных путей, синуситах и фаринготонзиллитах) и детей (при инфекциях нижних дыхательных путей, отитах и частых повторных фаринготонзиллитах). При этом у всех пациентов, особенно у детей, при двухразовом приеме было отмечено улучшение профиля безопасности [32].

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и цефтриаксона при эмпирическом лечении *острых средних отитов* (ОСО) у детей A. Isla et al. показали, что, учитывая ведущую роль пневмококков и гемофильной палочки в развитии данного заболевания, средством выбора в данном случае является амоксициллин/клавуланат, так как амоксициллин при ОСО будет эффективен только при установленной изолированной пневмококковой этиологии заболевания и в высоких дозах (не менее 80 мг/кг массы тела в сутки) [33].

Согласно данным R. Sugita et al., эффективность амоксициллина/клавуланата у детей при лечении ОСО достигает 95,2 %, эрадикация *Streptococcus pneu-*

*moniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, в том числе пенициллин-резистентных штаммов, колеблется в пределах от 94,6 до 100 % [34]. Диарея была легкой и прекращалась при отмене препарата. Эпизодов тяжелых диарей, псевдомембранозных колитов, дегидратации не регистрировали. А. Noberman et al. также рекомендуют амоксициллин/клавуланат в качестве стартового препарата для лечения ОСО у детей в возрасте от 6 мес. до 4 лет [35].

Высокая эффективность данных схем обуславливает ограничение использования антибиотиков других классов как препаратов выбора при лечении ОСО. *Поддерживая положения о необходимости использования аминопенициллинов в качестве стартовых средств терапии ОСО у детей, эксперты Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей (2010) выступили с рекомендациями по ограничению использования макролидных антибиотиков у пациентов, не имевших аллергических реакций к пенициллинам.* Данные рекомендации основаны на результатах проведенного метаанализа, которые продемонстрировали, что применение макролидных антибиотиков было ассоциировано с повышенным риском неэффективности лечения ОСО у детей. В выводах авторы заключили, что у пациентов, получавших макролиды для лечения ОСО, вероятность клинических неудач значительно выше, чем при использовании амоксициллина или амоксициллина/клавуланата. В связи с этим сторонники современной стратегии продолжают поддерживать существующие рекомендации Американской академии педиатрии по лечению ОСО у детей, в которых указано, что макролиды должны быть только АП резерва для пациентов, которые в связи с аллергией к  $\beta$ -лактамам не могут получать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [36].

В исследовании G. Bottaro et al. [37] была показана высокая эффективность (96,6 %) амоксициллина/клавуланата при лечении у детей *острого фарингита*, вызванного  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, которая сопровождалась полной эрадикацией данного микроорганизма.

Для стартовой АТ нетяжелой *пневмонии* у детей в рекомендациях ВОЗ в качестве оптимального противомикробного средства первой линии указаны амоксициллин и амоксициллин/клавуланат в высоких дозах [38].

При тяжелых формах пневмоний, требующих парентерального введения АП, А. Pareek et al. рекомендуют использовать амоксициллин/клавуланат в инъекционной форме [39].

Ввиду того, что наиболее частыми возбудителями инфекций дыхательных путей у детей являются пневмококк и гемофильная палочка, следует учитывать, что именно эти микроорганизмы наиболее интересны в плане формирования резистентности к применяемым АП. Но необходимо всегда учитывать регионарные особенности этого процесса. В исследовании P. Krishnan et al. в Индии было показано,

что в настоящий момент 100 % штаммов пневмококка остаются чувствительными к амоксициллину/клавуланату. В то же время степень устойчивости к другим АП выглядит следующим образом: пневмококки были устойчивы к ко-тримоксазолу (66,7 % случаев), азитромицину (55,6 %), эритромицину (16,7 %), хлорамфениколу (16,7 %), клиндамицину (11,1 %) и пенициллину (11,1 %); гемофильная палочка показала 100% устойчивость к цефиксиму, хлорамфениколу (88,9 %), пенициллину (77,8 %), эритромицину (77,8 %), азитромицину (77,8 %), клиндамицину (11,1 %) [40].

Аналогичные данные были получены А. Onanuga et al. в Нигерии в отношении штаммов золотистого стафилококка. Среди исследованных изолятов устойчивость показали (в порядке снижения): к ампициллину — 75 %, доксициклину — 52,5 %, хлорамфениколу — 47,5 %, эритромицину — 35 %, ко-тримоксазолу — 32,5 %, метициллину — 27,5 %, ципрофлоксацину — 10,0 %, офлоксацину — 10,0 %, ванкомицину — 7,5 %, амоксициллину/клавуланату — 5,0 %, цефуоксиму — 2,5 %. Среди всех штаммов 52,5 % обладали множественной лекарственной устойчивостью и только 7,5 % были полностью чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам [41].

Важным показателем безопасности и переносимости АП является возможность его использования у детей раннего возраста. В работе L. Benyamini et al. была показана безопасность двух АП — амоксициллина/клавуланата и цефуоксима у женщин в период лактации и их детей, которые находились на грудном вскармливании [42].

Продолжение дальнейшего поиска оптимальных решений по лечению бактериальных инфекций в педиатрии в условиях антибиотикорезистентности было ознаменовано инновационным решением — для преодоления устойчивости пневмококков у детей было предложено повышение суточной дозы амоксициллина до 90 мг/кг при сохранении минимальной достаточной дозы клавуланата в препарате. Таким образом, было достигнуто уникальное соотношение компонентов комбинации в препарате — 14 : 1, повышающее эффективность АП при сохранении его хорошей переносимости [43]. Высокодозная форма амоксициллина/клавуланата в Украине зарегистрирована под торговым названием Аугментин™ ES. Такой подход дает возможность преодолевать высокую устойчивость *Streptococcus pneumoniae*, реализуемую через перестройку бактериями своих пенициллинсвязывающих белков, и успешно лечить вызванные им тяжелые и рецидивирующие бактериальные инфекции у детей — отиты, риносинуситы и пневмонии [44–48].

Таким образом, на примере эволюции использования амоксициллина/клавуланата как стартового АП в педиатрии становится понятно, что залогом терапевтического успеха является только рациональный баланс противомикробной активности действующих веществ и их сопоставимой переносимости.

Вопросы безопасности АТ у детей являются темой большого количества исследований во всем мире. Учитывая важнейшую социальную значимость АП как единственных средств спасения жизни при большинстве бактериальных инфекций, определение оптимальных режимов использования данных лекарств приобретает первостепенное значение.

Существующие проблемы, связанные с развитием НЯ при использовании любых медикаментозных препаратов, в случае АП дополняются специфическим компонентом — снижением эффективности АП при нерациональном их применении вследствие роста устойчивости микроорганизмов. Поэтому в процессе работы врачам приходится решать клинические задачи, связанные с правильным выбором АП, его дозы и длительности применения, — обеспечение высокой эффективности противомикробной терапии, контроль переносимости и безопасности выбранного лечения.

Современные украинские рекомендации по эмпирической АТ респираторных инфекций у детей, предусматривающие в качестве стартовых АП амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, построены с учетом всех перечисленных выше требований, выполнение которых сохраняет оптимальный баланс эффективности и безопасности [49, 50]. Необоснованное отклонение от них, не связанное с конкретной клинической ситуацией (непереносимость  $\beta$ -лактамов, атипичный характер инфекционного процесса), наносит ущерб либо одному из элементов этого терапевтического равновесия, либо сразу обоим.

По данным мировой литературы, включение в программу АТ больного ребенка дополнительных медикаментозных средств в целях профилактики возможных НЯ в настоящее время или не имеет достаточной доказательной базы, или просто нерационально.

В то же время каждый врач, который связан с лечением детей, должен принимать во внимание, что любое дополнительное назначение лекарств больному ребенку может быть чревато развитием НЯ, что, учитывая современные тенденции по ограничению использования медикаментов у детей, является не просто полипрагмазией, а крайне нежелательной практикой [51].

В соответствии с проанализированными данными современной литературы, обеспечение оптимального назначения АТ во многом является организационным и методологическим мероприятием, а не сводится к простому назначению еще нескольких лекарственных средств. Например, информированность врачей о прокинетических свойствах клавуланата даст возможность назначать его во время еды и уменьшить количество диспептических НЯ с сохранением данного АП у большинства пациентов [52]. Знания о механизмах гиперчувствительности к АП уменьшат количество случаев нерационального использования антагонистов  $H_1$ -рецепторов, дадут врачам возможность сконцентрировать внимание на тщательном выяснении данных анамнеза, в особенности генеалогического.

Для решения вопросов о предупреждении возможного негативного влияния АП на состояние ребенка врачу следует четко определять следующие позиции:

- необходим ли вообще ребенку АП в данной клинической ситуации;
- возможно ли без ущерба для здоровья пациента отсрочить назначение АП и пациент выздоровеет самостоятельно («режим бдительного ожидания»);
- какой АП назначить с учетом топики патологического процесса, индивидуальных особенностей пациента, доказанной эффективности и переносимости препарата в соответствии с международными и национальными рекомендациями;
- какими должны быть доза и длительность применения АТ с учетом высокого риска повышения резистентности микрофлоры при неправильном терапевтическом режиме.

Ответы на данные вопросы дадут возможность минимизировать использование АП у детей в тех клинических ситуациях, когда в них нет необходимости, а там, где показания к АТ есть, — выбрать наиболее оптимальную терапевтическую программу, что позволит уменьшить количество НЯ, ассоциированных с приемом медикаментов.

Список литературы находится в редакции  
AGMT/10/UA/09.10.2012/6689

Печатается при содействии ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»  
Получено 25.11.13 □

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А.  
ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти  
МОЗ України»

#### ДОДАТКОВИЙ МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ СУПРОВІД АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ: НЕОБХІДНІСТЬ АБО ПОЛІПРАГМАЗІЯ? ЧАСТИНА 2

**Резюме.** У статті розглядаються питання ефективності та безпеки застосування антибактеріальних препаратів, а також тактика профілактики лікарської алергії в пацієнтів, які приймають антибіотики. Наведено алгоритм дій лікаря при розв'язанні питання про призначення антибіотика дитині.

**Ключові слова:** антибактеріальні препарати, лікарська гіперчутливість, антигістамінні засоби, амоксицилін/клавуланат.

Ovcharenko L.S., Vertegel A.A.  
State Institution «Zaporizhya Medical Academy  
of Postgraduate Education of Ministry of Public Health  
of Ukraine», Zaporizhya, Ukraine

#### ADDITIONAL MEDICAL SUPPORT OF ANTIBIOTIC THERAPY: THE NEED OR POLYPHARMACY? PART 2

**Summary.** The article deals with the questions of efficacy and safety of antibacterial agents use, as well as the tactics of prevention of drug allergy in patients receiving antibiotics. The algorithm of the doctor's actions when taking a decision on the administration of the antibiotic to the child is provided.

**Key words:** antibacterial agents, drug hypersensitivity, antihistaminic drugs, amoxicillin/clavulanate.