



УДК 616.2-053.2-08:615.33

КРАМАРЕВ С.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Резюме. Широкая распространенность бактериальных инфекций респираторного тракта, особенно в детском возрасте, наличие осложнений, представляющих угрозу здоровью и жизни пациентов, диктуют необходимость назначения рациональной системной антибактериальной терапии. В качестве препарата первой линии при респираторных инфекциях рекомендуют назначать амоксициллин, второй — амоксициллина клавуланат. В случае развития атипичной внегоспитальной пневмонии показано применение азитромицина.

Ключевые слова: респираторные инфекции, рациональная антибиотикотерапия, амоксициллин, амоксициллина клавуланат, азитромицин.

Рациональная антибиотикотерапия в педиатрии остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Значение этой проблемы возрастает по мере увеличения случаев резистентности распространенных возбудителей инфекционных заболеваний к существующим антимикробным средствам и в связи с резким уменьшением количества новых антибиотиков, поступающих на фармацевтический рынок. Одной из наиболее проблемных областей применения антибиотиков являются бактериальные заболевания респираторного тракта, что определяется прежде всего их значением в структуре заболеваемости и смертности детского населения.

Так, по данным MMWR (2007), в США одной из 10 наиболее частых причин смерти являются респираторные заболевания, вызванные *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, которые занимают 6-е место у детей в возрасте до 1 года и 1–4 лет, 7-е — 5–9 лет, 9-е — 10–14 и 15–19 лет.

Среди возможных бактериальных поражений дыхательных путей при острых респираторных инфекциях выделяют: острый тонзиллит (ОТ), вторичную бактериальную пневмонию, абсцесс легкого, эмпиему легкого, синусит, отит среднего уха и сепсис.

Одной из распространенных нозологий, встречающихся у детей, является острый тонзиллит. Статистические данные, полученные в исследованиях Y. Sarah et al. (2006), N. Shaikh et al. (2010), свидетельствуют, что частота обнаружения

β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА) при тонзиллитах у детей всех возрастов составляет 37 %, младше 5 лет — 24 %, при отсутствии симптомов тонзиллита или фарингита — 12 %, в том числе у детей младше 5 лет — 4 %. Значительно реже в качестве основного возбудителя острого тонзиллита могут быть выделены и другие группы бета-гемолитических стрептококков, в основном С и G, однако их доля в этиологической структуре не превышает 1 % и не учитывается при эмпирическом выборе антибактериального препарата.

Решение вопроса о назначении системной эмпирической антибиотикотерапии при остром тонзиллите базируется на наличии четырех основных клинических критериев болезни: налета на миндалинах, болезненности шейных лимфоузлов, повышения температуры и отсутствия кашля. Больным с экссудативным ОТ, лихорадкой и шейным лимфаденитом при отсутствии кашля (3–4 упомянутых признака) показано системное назначение антибиотика ввиду высокой вероятности БГСА-инфекции. При наличии 1 или 2 упомянутых признаков антибактериальная терапия назначается

Адрес для переписки с автором:
Крамарев Сергей Александрович
E-mail: skramarev@ukr.net

© Крамарев С.А., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

только при положительном результате культурального исследования либо экспресс-анализа. Последний метод диагностики БГСА-инфекции основан на идентификации стрептококкового антигена в мазках из глотки путем ферментативной или кислотной экстракции антигена с последующей его агглютинацией, демонстрирующей образование комплекса «антиген — антигело».

При отсутствии адекватной антибактериальной терапии острые бактериальные тонзиллиты могут осложняться инфекциями соседних органов (острый средний отит (ОСО), синусит, бронхит), вызывать тяжелые регионарные осложнения (паратонзиллярные, боковоглоточные и заглочочные абсцессы), требующие экстренных хирургических вмешательств, а также приводить к системным осложнениям — ревматизму, гломерулонефриту, васкулитам.

Как правило, неудачи при антибактериальной терапии (Brook I., 2007) могут быть связаны со следующими причинами:

- назначением антибактериального препарата без учета чувствительности;
- недостаточным проникновением антибиотика в ткани очага воспаления, учитывая внутриклеточное выживание БГСА и пневмококков;
- несоответствующими дозой, длительностью терапии или выбором антибиотика;
- рецидивирующими формами инфекций дыхательных путей;
- предшествующей антибактериальной терапией в последние 3 месяца;
- возрастом ребенка младше 2 лет;
- плохим комплаенсом;
- растущей резистентностью микроорганизмов к используемым антибиотикам;
- бактериальными взаимодействиями: наличием микроорганизмов, вырабатывающих бета-лактамазы, защищающие копатогены от пенициллинов (цефалоспоринов), либо синергизмом между β -гемолитическим стрептококком группы А и *M. catarrhalis*.

Копатогены — микроорганизмы, в норме существующие в дыхательных путях и самостоятельно не вызывающие заболевания, однако активно вырабатывающие бета-лактамазы, которые разрушают традиционные антибиотики. Этот процесс осуществляется за счет связывания бета-лактамазных ферментов с углеродом карбонильной группы бета-лактаманного кольца, что нарушает его целостность и переводит антибиотик в неактивное состояние, попутно обеспечивая регенерацию бета-лактамазы. Поэтому при назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать не только чувствительность одного патогена к антибактериальному препарату, но и наличие «соседней» бета-лактамазопродуцирующей микрофлоры (Майданник В.Г., 2003; Brook I., 2007).

На сегодняшний день бета-лактамы остаются единственным классом антибактериальных препа-

ратов, к которым у β -гемолитического стрептококка не развилась резистентность. Для лечения острого стрептококкового тонзиллита, а также респираторных инфекций, вызванных штаммами пневмококка, гемофильной палочки, согласно рекомендациям АРА, препаратом первой линии является амоксициллин. Он адсорбируется на 80–95 % независимо от приема пищи, не разрушается в кислой среде желудка, сохраняет концентрацию в сыворотке крови выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в течение 35–40 % времени между его приемами. При применении амоксициллина отмечаются высокие его концентрации в крови, мокроте, бронхиальном секрете, ткани легкого, жидкости среднего уха, плевральной и перитонеальной жидкости, моче. Тем самым обеспечивается максимальная эффективность препарата, а также существенно снижается риск развития дисбиозов, так как действие в желудочно-кишечном тракте ограничено (только 7 %).

Важным вопросом является выбор дозы амоксициллина. Как уже было сказано, сохраняется высокая активность амоксициллина в отношении β -гемолитического стрептококка, поэтому сегодня в большинстве случаев для лечения острого тонзиллита у детей целесообразно использовать амоксициллин в стандартной дозе — 30–60 мг/кг в сутки.

Еще один актуальный вопрос — выбор лекарственной формы препарата. В настоящее время для перорального применения у детей амоксициллин предлагается в форме суспензии и диспергируемых таблеток. При использовании у детей таблетированных форм, которые содержат фиксированный состав веществ, возникают очевидные проблемы с дозированием препарата, поскольку доза должна рассчитываться на 1 кг массы ребенка. Разделение таблетированных лекарственных препаратов во многих случаях создает опасность нарушения дозирования. Таким образом, применение таблетированных форм у детей может расцениваться как рациональное лишь в том случае, если содержание действующих веществ в таблетке совпадает с разовой дозой, необходимой ребенку. Поэтому в большинстве случаев предпочтительно использовать препарат в виде специальной детской формы — суспензии.

Учитывая все вышеизложенное, хотим обратить ваше внимание на амоксициллин компании «Сандоз», известный в нашей стране под торговым названием Оспамокс®.

Оспамокс® — это единственный доступный в продаже порошок для пероральной суспензии амоксициллина. По сути, это единственный «настоящему детский» амоксициллин в Украине, так как позволяет дозировать антибиотик в миллиграммах на 1 кг детям от рождения, что снижает риск неправильной дозировки. Другим важным преимуществом этого препарата является строгий контроль качества — Оспамокс® производится в Европе (Австрия) на одном заводе от субстанции до упаков-

ки. Для детей старше 12 лет препарат выпускается в форме диспергируемых таблеток Ospamox® ДТ. Преимуществами диспергируемых форм амоксициллина являются более высокая биодоступность и меньший риск возникновения побочных реакций по сравнению с традиционными таблетками в оболочке.

В качестве препарата второго ряда при неэффективности стартовой терапии незащищенным амоксициллином в течение 48–72 часов ААР рекомендует использовать амоксициллина клавуланат.

В исследованиях Sarah Y. Park et al. (2006), Т.В. Пискунова (2013) было показано, что данная тактика оправдана при подозрении на присутствие в организме резистентного к антибиотикам штамма патогена, наличии у пациента рецидивирующего острого стрептококкового тонзиллита, когда возрастает роль копатогенов (золотистый стафилококк, гемофильная палочка); повторном назначении аминопенициллинов в течение месяца; сопутствующем гнойном конъюнктивите, при котором повышается риск присоединения гемофильной инфекции, продуцирующей бета-лактамазы; при возрасте ребенка до 2 лет.

В работе D. Hoban, D. Felmigham (2002) изучалась активность амоксициллина и амоксициллина клавуланата в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Было показано несомненное преимущество амоксициллина клавуланата при воздействии на штаммы *Haemophilus influenzae*, продуцирующие бета-лактамазы (100 %), а также при их отсутствии (99,9 %). Отмечалась 100% активность амоксициллина клавуланата в отношении штаммов *Moraxella catarrhalis*, вырабатывающих бета-лактамазы.

Вопрос о целесообразности применения системной антибактериальной терапии при остром среднем отите по-прежнему дискутируется, ведь примерно у 20 % пациентов с пневмококковым и у 50 % — с гемофильным ОСО наблюдается положительная клиническая динамика и эрадикация возбудителя из среднего уха без применения антибиотиков. Однако, с другой стороны, в нескольких исследованиях было отмечено увеличение частоты гнойных осложнений, обычно острого мастоидита, менингита, абсцесса головного мозга, при отсутствии антибиотикотерапии ОСО. Кроме того, в исследовании Р.Н. Kaleida et al. (1991) наблюдалась значительно меньшая частота персистенции экссудации в среднем ухе у детей после двухнедельного курса амоксициллина по сравнению с плацебо.

Поэтому, согласно рекомендациям Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей по ведению острого среднего отита, вопрос о назначении антибиотика следует решать с учетом возраста ребенка с ОСО, также в ряде случаев допускается небольшой период наблюдения и выжидания у пациентов старшего возраста.

В возрасте от 6 мес. до 2 лет антибиотик назначается всем детям, у которых диагноз очевиден; в

случае сомнительного диагноза антибактериальная терапия используется при тяжелом течении, в остальных ситуациях (легкое и среднетяжелое течение при сомнительном диагнозе) показано наблюдение в течение 48–72 ч; в возрасте 2 лет и старше сомнительный диагноз допускает наблюдение в течение 48–72 ч, при очевидном диагнозе острого среднего отита антибиотик однозначно показан в случае тяжелой формы, а при легкой и среднетяжелой возможна выжидательная тактика и наблюдение в течение 48–72 ч.

Стартовым антибактериальным препаратом для лечения неосложненного острого среднего отита, согласно рекомендациям АРА, также является амоксициллин. Назначение защищенных форм амоксициллина (амоксициллина клавуланат) оправдано только во избежание повторного назначения аминопенициллинов в течение 3 месяцев, при рецидивирующем остром среднем отите и возникновении гнойного конъюнктивита.

Еще одной важнейшей проблемой современной педиатрической практики является ведение пациентов с пневмонией. Это связано с высокой распространенностью данной патологии — ежегодно в мире регистрируется около 155 млн случаев заболевания у детей. Кроме того, пневмония является причиной смерти около 1,4 млн детей младше 5 лет, что составляет 18 % всех случаев смерти.

В зависимости от этиологии выделяют микоплазменную, хламидийную, грибковую, бактериальную, вирусную, паразитарную и смешанную пневмонии. На сегодняшний день смешанная форма, вызванная типичными и атипичными возбудителями, встречается у 50 % детей, и этот показатель неуклонно растет. У детей от 6 месяцев до 5 лет доля пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, составляет 70–88 %, *Mycoplasma pneumoniae* — 15 %, *Haemophilus influenzae* — 10 %, *Chlamydomphila pneumoniae* — 3–7 %. У детей старше 5 лет: *Streptococcus pneumoniae* — 35–40 %, *Mycoplasma pneumoniae* — 23–44 %, *Chlamydomphila pneumoniae* — 15–30 %.

Сохраняется высокая активность амоксициллина в отношении резистентных к пенициллину пневмококков, однако в случае высокого риска резистентности пневмококка для надежного клинического эффекта рекомендуется применение высокой дозы амоксициллина (до 90 мг/кг в сутки) и, соответственно, форм амоксициллина клавуланата с большей долей амоксициллина (14–16 : 1) — рекомендации АРА 2011. Тем не менее не следует забывать, что в качестве одного из показаний к применению высокой дозы амоксициллина рассматривается доля резистентных к пенициллину пневмококков в регионе более 10 %. Однако и зарубежные, и российские исследования, результаты которых можно экстраполировать на Украину, свидетельствуют о том, что частота резистентности пневмококка к пенициллину во много раз выше, чем к амоксициллину, поэтому в нашей стране на сегодняшний

день нет оснований для широкого использования высоких доз амоксициллина и форм амоксициллина клавуланата с большим содержанием амоксициллина. Зачастую для лечения острого тонзиллита, острого среднего отита, бактериального риносинусита и внебольничной пневмонии у детей целесообразно использовать амоксициллин и амоксициллина клавуланат в стандартной дозе — 45 мг/кг в сутки (в расчете на амоксициллин). Применение форм препарата с высоким содержанием амоксициллина оправданно только в случае очевидного риска инфекции, вызванной резистентным к амоксициллину штаммом *S.pneumoniae*, в частности у детей, находящихся в образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием.

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствуют пероральные формы амоксициллина клавуланата, в том числе для детей, которые рекомендуются к применению 2 или 3 раза в сутки. В связи с этим актуальным вопросом является выбор оптимального разделения суточной дозы препарата.

β -лактамы относятся к антибиотикам с время-зависимым действием — условием их эффективности является длительное поддержание в сыворотке крови и тканях концентрации, превышающей в 4 раза минимальную подавляющую концентрацию для возбудителя инфекции. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что для получения надежного эффекта концентрации β -лактамовых антибиотиков должны превышать МПК для возбудителя не менее 40 % времени между приемами препарата, а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50 %.

Большой интерес в связи с этим представляет рандомизированное исследование фармакокинетики суспензии амоксициллина у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет с пневмонией: первая группа пациентов получала препарат по 15 мг/кг 3 раза в сутки, вторая — по 25 мг/кг 2 раза в сутки. Концентрация препарата в сыворотке крови в динамике была определена на 1-й и 3-й день лечения. Средний показатель $T > \text{МПК}$ в отношении основного возбудителя пневмонии в данной возрастной группе — пневмококка — был выше в первой группе, особенно на 3-й день лечения. При этом показатель $T > \text{МПК}$ более 50 % встречался достоверно чаще у пациентов, получавших антибиотик 3 раза в сутки. Данное исследование свидетельствует в пользу того, что сокращение кратности применения амоксициллина до 2 раз в сутки у детей раннего возраста повышает риск снижения эффективности лечения и развития резистентности возбудителей. Таким образом, трехкратное применение ко-амоксиклава представляется более целесообразным, особенно в случае тяжелых инфекций.

Амоксиклав® (амоксициллина клавуланат) имеет широкий спектр действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов и анаэробов. В настоящее время

сохраняется практически 100% чувствительность основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций (пневмококк и гемофильная палочка) к данному препарату. Прием препарата Амоксиклав® осуществляется 3 раза в день, что позволяет поддерживать стабильную концентрацию антибиотика в крови в течение суток, без необходимости увеличивать дозу. Порошок для приготовления пероральной суспензии амоксициллина клавуланата укомплектован пипеткой-дозатором для максимально точного и безопасного дозирования антибиотика, поэтому в отличие от таблеток не требуется округление разовой дозы, что является важным аспектом безопасности в детском возрасте. Амоксиклав® имеет высокое европейское качество, и все его составляющие — от субстанции до упаковки — производятся на одном предприятии.

Амоксиклав® Квиктаб — диспергируемые таблетки амоксициллина клавуланата, обладают высокой биодоступностью (95,6 %), что практически сравнимо с инъекционной формой (100 %) препарата и превосходит таблетки, покрытые оболочкой (70 %). При применении диспергируемых таблеток быстрее достигается максимальная концентрация в крови в течение 1 часа, они активнее всасываются и проникают в очаг воспаления, имеют лучший профиль безопасности. Так, в сравнительном исследовании Е.О. Гусева (2008) с участием 200 пациентов с нетяжелой внегоспитальной пневмонией либо обострением хронических обструктивных заболеваний легких I и II типа изучалась безопасность применения амоксициллина клавуланата в таблетках, покрытых оболочкой, и диспергируемых таблеток. Все пациенты в течение 5–12 дней принимали одну из указанных форм препарата. Исследование показало, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) на фоне приема таблеток, покрытых оболочкой, развились у 17 % пациентов, тогда как при назначении диспергируемых таблеток этот показатель составил 6 %.

В случае если внебольничная пневмония у детей вызвана внутриклеточными или так называемыми атипичными возбудителями, рекомендовано применение антибиотиков класса макролидов, наиболее оптимальным из которых по эффективности и удобству приема является азитромицин в пероральной форме в дозировке 10 мг/день — 1-й день, затем по 10 мг/день в течение 2 дней или по 5 мг/кг в течение 4 дней.

Порошок для пероральной суспензии Азитро Сандоз® — препарат европейского качества, который обеспечивает лучший результат лечения внегоспитальных пневмоний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, что объясняется его уникальной для Украины формой азитромицина моногидрата. Азитромицина моногидрат в сравнении с азитромицина дигидратом обладает более высокой липофильностью, вследствие чего препарат быстрее проникает в клетку.

Кроме того, биодоступность азитромицина моногидрата в отличие от азитромицина дигидрата практически не снижается при совместном приеме пищи. Точное дозирование суспензии Азитро Сандоз® возможно благодаря специальному шприц-дозатору с небольшим шагом (0,25–0,5 мл). Объем шприца составляет 10 мл, что позволяет дать ребенку антибиотик за один прием.

Таким образом, бактериальные инфекции респираторного тракта — основные показания к проведению системной антибактериальной терапии. В качестве препарата первой линии при данной патологии ААР рекомендует назначать амоксициллин, второй — амоксициллина клавуланат. При развитии атипичной внегоспитальной пневмонии показано применение азитромицина, который благодаря высокой липофильности и уникальной для Украины формуле азитромицина моногидрата обеспечивает устойчивое всасывание, быстрое проникновение и равномерное распределение в очаге воспаления.

Таким образом, на основании анализа имеющихся на сегодняшний день научных данных можно сформулировать следующие положения, ка-

сающиеся выбора препарата у детей при лечении инфекций респираторной системы:

— амоксициллин, амоксициллина клавуланат и азитромицин все еще имеют большое значение в лечении инфекций респираторной системы у детей;

— выбор антибиотика и суточной дозы нужно делать с учетом региональной эпидемиологической ситуации, и в Украине в большинстве случаев целесообразно применение амоксициллина и амоксициллина клавуланата в стандартных дозировках (40–60 мг/кг в сутки);

— для детей наиболее рационально, особенно при тяжелых инфекциях, разделение суточной дозы амоксициллина и амоксициллина клавуланата на 3 приема;

— оптимальной для детского возраста пероральной формой препарата является суспензия, так как она позволяет дозировать антибиотик в миллиграммах на 1 кг массы тела ребенка.

Список литературы находится в редакции

Получено 14.01.16

4-09-СНД-РЕЦ-0216 ■

*Крамарев С.О.
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ

Резюме. Значна поширеність бактеріальних інфекцій респіраторного тракту, особливо в дитячому віці, наявність ускладнень, що становлять загрозу здоров'ю та життю пацієнтів, диктують необхідність призначення раціональної системної антибактеріальної терапії. Як препарати першої лінії при респіраторних інфекціях рекомендують призначати амоксицилін, другої — амоксициліну клавуланат. У разі розвитку атипової позалікарняної пневмонії показано застосування азитромицину.

Ключові слова: респіраторні інфекції, раціональна антибіотикотерапія, амоксицилін, амоксициліну клавуланат, азитромицин.

*Kramarev S.O.
National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv, Ukraine*

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF RESPIRATORY TRACT DISEASES IN CHILDREN

Summary. The prevalence of bacterial infections of the respiratory tract, especially in children, the presence of complications that threaten the health and lives of patients necessitate the administration of a rational systemic antibiotic therapy. As the first-line drug in respiratory infections, it is recommended to use amoxicillin, the second one — amoxicillin clavulanate. In the case of community-acquired atypical pneumonia, azithromycin should be administered.

Key words: respiratory infections, rational antibiotic therapy, amoxicillin, amoxicillin clavulanate, azithromycin.