



Применение аминопенициллинов при инфекциях дыхательных путей в детском возрасте

А.Б. Малахов, М.Д. Шахназарова, Н.Г. Колосова,
И.А. Дронов, А.В. Архандеев

Выбор эмпирической терапии при инфекциях дыхательных путей должен основываться на современных научных данных об этиологии определенных нозологических форм, чувствительности возбудителей этих заболеваний к антибиотикам, а также терапевтической эффективности и безопасности антибактериальных препаратов. Наиболее эффективными антибиотиками в лечении бактериального риносинусита, стрептококкового тонзиллофарингита и острого среднего отита, внебольничной пневмонии у детей на территории РФ являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат в форме суспензии для приема внутрь.

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, антибактериальная терапия, аминопенициллины, амоксициллин/клавуланат.

Эмпирический выбор антибактериальной терапии

Вопросы рациональной антибактериальной терапии в педиатрической практике не теряют своей актуальности в связи с высокой частотой респираторных инфекций: 60–90% всех обращений к врачам амбулаторного звена происходит по поводу острых инфекций дыхательных путей.

У маленьких детей биоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления, микробный фон изменяется с возрастом и приближается к таковому у взрослых только к 5–8 годам. При посещении организованных коллективов (детский сад, группы раннего развития, дошкольной подготовки) у детей происходят существенные изменения микробного спек-

тра носоглотки и ротоглотки. В эти периоды со слизистых оболочек верхних дыхательных путей может быть выделено значительное количество различных микроорганизмов. Эти возбудители при интенсивной колонизации слизистых оболочек, снижении резистентности организма ребенка или под воздействием острой вирусной инфекции способны стать причиной развития острой бактериальной инфекции.

У детей с рекуррентным течением заболеваний чаще всего имеет место смешанная вирусно-бактериальная этиология патологических процессов. Среди детей с повторными респираторными инфекциями более 50% страдают хроническими заболеваниями носоглотки: хроническим тонзиллитом, фарингитом, синуситом, аденоидитом, рецидивирующим отитом и т.д. У таких детей любая острая респираторная вирусная инфекция сопровождается обострением основного заболевания и нередко развитием бактериальных осложнений [1].

В подавляющем большинстве случаев при лечении респираторных инфекций решение о необходимости назначения антибиотиков принимается без проведения этиологической верификации заболевания, что создает условия для бесконтрольного и неоправданно частого использования антибактериальных средств. При этом примерно у 1/3 больных антимикробные препараты назначаются, несмотря на отсутствие убедительных данных о бактериальной природе заболевания. Антибактериальная терапия требуется не более 9–10% детей с респираторной

Александр Борисович Малахов – докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Марина Далгатовна Шахназарова – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Наталья Георгиевна Колосова – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Иван Анатольевич Дронов – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Андрей Валерьевич Архандеев – канд. мед. наук, врачоториноларинголог МДЦ “Алина”, Железнодорожный. Контактная информация: Малахов Александр Борисович, alexis4591m@mail.ru



патологией, в основном с острым отитом, стрептококковой ангиной, эпиглоттитом, лимфаденитом, пневмонией, а также при бронхитах, вызываемых микоплазмой или хламидиями. В целом до 50% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике по поводу респираторных инфекций являются необоснованными, поскольку большинство из них вызывается вирусами. В совокупности с частым нарушением рекомендованных режимов дозирования это способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, что снижает эффективность антибактериальной терапии [2, 3]. К селекции резистентных штаммов микроорганизмов, изменению спектра чувствительности к антибактериальным препаратам также приводят частое использование антибиотиков у детей с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями (пиелонефритом, тонзиллитом, синуситом, рецидивирующим бронхитом и др.), незаконченные курсы предшествующей антибактериальной терапии или назначение антибиотиков в неадекватно низких дозах [3].

Эмпирическое назначение начальной антибактериальной терапии основывается на современных научных данных об этиологии определенных нозологических форм, чувствительности возбудителей этих заболеваний к антибиотикам, а также на сведениях о терапевтической эффективности и безопасности конкретных антибактериальных препаратов [4]. Выбранный для стартовой терапии респираторных бактериальных инфекций антибиотик должен иметь высокую природную активность в отношении основных бактериальных возбудителей заболевания, низкий уровень резистентности (с учетом региональных и локальных данных о вторичной резистентности), быть безопасным с точки зрения принципов доказательной медицины. При этом следует учитывать использование антибактериальной терапии в предшествующие 2–3 мес, повышающее риск носительства резистентной микрофлоры. На выбор антибактериального препарата после выполнения микробиологической диагностики в первую очередь влияет выделенный этиологически значимый патогенный микроорганизм и спектр его чувствительности к антибиотикам.

Основными возбудителями бактериального инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях являются так называемые респираторные патогены: пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), *M. catarrhalis*, а также атипичные внутриклеточные патогены *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*.

Доля пневмококков может достигать до 60–70%, этот микроорганизм является ведущим возбудителем пневмоний (30–50%) во всех возрастных группах. *S. pneumoniae* – наиболее частая причина тяжелого течения и неблагоприятных исходов при респираторных инфекциях, на втором месте – гемофильная палочка. Эти возбудители служат также основной причиной острого среднего отита, бактериального риносинусита [5, 6]. β -гемолитический стрептококк группы А вызывает тонзиллофарингит, синусит, *M. catarrhalis* – отиты, синуситы, пневмонии.

Для стартовой эмпирической антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей в большинстве случаев подходят β -лактамы антибиотиков, резистентность к которым респираторных патогенов незначительна. Так, установлено, что в Российской Федерации в настоящее время 11% штаммов пневмококка устойчивы к пенициллину, но по-прежнему сохраняют высокую чувствительность (более чем в 99% случаев) к аминопенициллинам. *H. influenzae* и *M. catarrhalis* в большинстве случаев также высокочувствительны к аминопенициллинам и цефалоспорином III поколения [3].

Терапевтическая ниша аминопенициллинов

Особенности фармакокинетики β -лактамов позволяют выполнить важнейшую задачу рациональной антибактериальной терапии – создать терапевтическую концентрацию антибиотика в очаге инфекции и поддерживать ее на протяжении всего курса лечения. Среди многочисленных β -лактамов антибиотиков в качестве препарата стартовой терапии острых бактериальных инфекций респираторного тракта ведущее место в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения занимает амоксициллин [7, 8]. Амоксициллин является производным другого антибиотика – ампициллина, и вместе они составляют подкласс аминопенициллинов – полусинтетических антибиотиков из класса пенициллинов. Механизм действия аминопенициллинов (как и всех других β -лактамов) связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий, что приводит к бактерицидному эффекту.

Аминопенициллины активны в отношении многих грамположительных бактерий, таких как стрептококки (в том числе *S. pneumoniae*), энтерококки, пенициллинчувствительные стафилококки, коринебактерии и листерии, а также ряда грамотрицательных бактерий – нейссерий, гемофильной палочки, хеликобактеров, некоторых представителей семейства кишечных. К аминопенициллинам чувствительны многие



анаэробные бактерии, спирохеты и актиномицеты. Спектр антибактериального действия амоксициллина и ампициллина не имеет различий, однако амоксициллин обладает существенно лучшей биодоступностью (75–90 против 20–40%), что обеспечивает более высокие и стабильные его концентрации в крови и тканях. Важно отметить, что биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи, тогда как у ампициллина она существенно снижается при одновременном его приеме с пищей.

Существенным недостатком этой группы антибиотиков стало формирование резистентных к ним штаммов возбудителей, продуцирующих β-лактамазы, которые вызывают ферментативную инактивацию антибиотика. В начале 1970-х годов из культуры *Streptomyces clavuligeris* был получен первый мощный ингибитор β-лактамаз – клавулановая кислота. А в 1981 г. в клинической практике появился первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту. Клавулановой кислоте свойственно подавление активности β-лактамаз бактерий благодаря наличию в ее структуре β-лактамного кольца. Она образует с β-лактамазой комплекс, предотвращающий инактивацию антибиотика.

Более того, клавулановая кислота препятствует повышению антибиотикорезистентности микробов в дальнейшем. Впоследствии были получены данные о том, что сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты восстанавливает противомикробные свойства антибиотика по отношению к *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококкам, гонококкам, неспорообразующим анаэробам, а также способствует появлению активности препарата к ряду грамотрицательных микроорганизмов, ранее имевших природную резистентность к пенициллинам [9].

Амоксициллин/клавуланат так же, как и незащищенный амоксициллин, сохраняет высокую активность в отношении *S. pneumoniae*. В Российской Федерации подавляющее большинство (до 99,6%) пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняют чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату [6]. 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 обладают и другими механизмами резистентности. Спектр антимикробного действия ингибитор-защищенных аминопенициллинов распространяется на грамположительные (пневмококки

и другие стрептококки, стафилококки) и грамотрицательные (гемофильная палочка, некоторые штаммы клебсиеллы, протей) бактерии, а также анаэробы (бактероиды и др.).

Оба компонента препарата Амоксиклав (амоксициллин/клавуланат, Sandoz, Швейцария) создают высокие концентрации во многих органах и тканях, где реализуется его бактерицидный эффект. Амоксиклав имеет высокую биодоступность при энтеральном приеме, хорошо проникает практически во все ткани и жидкости организма, что определяет высокую концентрацию антибиотика в зоне микробного поражения.

В настоящее время основными показаниями для применения Амоксиклава в терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов являются [7]:

- стрептококковый тонзиллофарингит – в качестве альтернативного препарата при рецидивах заболевания или неэффективности пенициллина;
- острый средний отит – в качестве препарата выбора;
- гнойный риносинусит – в качестве препарата выбора;
- внебольничная пневмония – в качестве препарата выбора у детей от 3 мес до 5 лет и в качестве альтернативного препарата у детей старше 5 лет.

Установлено, что Амоксиклав не только не уступает по эффективности пероральным цефалоспорином II–III поколения и цефтриаксону, но и превосходит их в отношении отдельных микроорганизмов. Наряду с этим в доказательных исследованиях было продемонстрировано, что Амоксиклав, проявляя аналогичную или большую клиническую эффективность, существенно превосходит по бактериологической эффективности азитромицин и кларитромицин [10].

Согласно многочисленным исследованиям, Амоксиклав достаточно хорошо переносится детьми разного возраста – нежелательные явления при применении антибиотика развиваются весьма редко [6].

Противопоказанием для назначения аминопенициллинов служат анамнестические указания на аллергию к пенициллину. В таких случаях используют макролиды или цефалоспорины II–III поколения (риск перекрестной аллергии с пенициллином составляет 1–3%). Однако следует помнить о том, что в Российской Федерации, по данным Р.С. Козлова и соавт., резистентность пневмококков к 14- и 15-членным макролидам составляет 8,2% [6]. Кроме того, большинство макролидов проявляют слабую активность по отношению к *H. influenzae*. Всё это может стать



причиной неэффективности макролидов при среднем отите и синусите [11].

Дозы Амоксиклава зависят от возраста ребенка и тяжести патологического процесса. Доказано, что энтеральное применение препарата в большинстве случаев не уступает по эффективности парентеральному введению, даже при тяжелых инфекциях [12]. В связи с этим предпочтительно использовать Амоксилав в виде специальной детской формы – суспензии, которая позволяет проводить дозирование с точностью до 2,5 мг по амоксициллину (при использовании дозировочной пипетки). Детям старше 3 мес Амоксилав назначают в виде суспензии для приема внутрь 457 мг/5мл (400 мг амоксициллина и 57 мг клавулановой кислоты в 5 мл готовой суспензии) из расчета 45 мг/кг массы тела/сут (по амоксициллину) в 2 приема. Длительность терапии зависит от заболевания и тяжести его течения, но не превышает 10–14 дней.

Более чем за 30 лет использования амоксициллина/клавуланата в лечении инфекционных заболеваний доказана высокая клиническая эффективность препарата у пациентов разного возраста, в том числе у детей. Такое “долгожительство” антибиотика стало возможным благодаря совокупности его бактерицидного механизма действия, широкого спектра активности, включающего большую часть бактерий-продуцентов β-лактамаз, благоприятного профиля безопасности и выгодных фармакодинамических и фармакокинетических параметров.

Таким образом, при выборе антибактериальной терапии у детей с острыми бактериальными инфекциями органов дыхания необходимо учитывать этиологию заболевания, чувствительность к антибиотикам этиологически значимой флоры, тяжесть патологического процесса. У эпизодически болеющих детей, редко принимающих антибактериальные препараты, для стартовой терапии острых заболеваний органов дыхания бактериальной этиологии используются аминопенициллины. В случаях, когда у ребенка в анамнезе имеются частые респираторные заболевания, повторные пневмонии и прием антибиотиков в предыдущие 3 мес, препаратами

выбора являются защищенные аминопенициллины. Оптимальной для детского возраста пероральной формой препарата служит суспензия, которая применяется с помощью дозировочной пипетки и удобна для использования.

Список литературы

1. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med* 2013; 11(2): 165–172.
2. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. Таточенко В.К. М., 2001; 268с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Козлова С.Н., Белоусова Ю.Б. Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 2007; 464с.
4. Manual of childhood infections: the blue book. Sharland M., editor-in-chief; Cant A., Davies G., Elliman D., Esposito S., Finn A., editors. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press 2011; 912p.
5. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Кривуцев Б.И., Глинская Е.В. Рациональная антибактериальная терапия – условие эффективности лечения острого среднего отита у детей раннего возраста. *Здоровье ребенка* 2013; 3: 56–59.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., группа исследователей проекта “ПеГАС”. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2010; 12(4): 329–341.
7. Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К., Геппе Н.А., Козлов Р.С., Козлова Л.В., Коровина Н.А., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., Намазова Л.С., Насонова В.А., Самсыгина Г.А., Сергеева Т.В., Спичак Т.В., Страчунский Л.С., Таточенко В.К., Якушин С.Б. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 2007; 608с.
8. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Богомильского М.Р., Чистяковой В.Р. М.: Гэотар-Медиа 2015; 544с.
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Под ред. Чучалина А.Г., Геппе Н.А., Розиновой Н.Н. М.: Оригинал-макет 2015; 64с.
10. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(1): 160–201.
11. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. М.: Пре100 Принт 2016; 144с.
12. Easton J., Noble S., Perry C.M. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. *Drugs* 2003; 63(3): 311–340.

Aminopenicillins for the Treatment of Respiratory Tract Infections in Children

A.B. Malakhov, M.D. Shakhnazarova, N.G. Kolosova, I.A. Dronov, and A.V. Arkhandeev

The choice of empiric therapy of respiratory tract infections should be based on their etiology, antibiotic sensitivity of pathogens, efficacy and safety of antibiotics. Amoxicillin and amoxicillin/clavulanate (oral suspension) are the most effective antibiotics for the treatment of bacterial rhinosinusitis, streptococcal tonsillopharyngitis, acute otitis media, and community-acquired pneumonia in Russian children.

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