

М.С. Савенкова

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ ПРИ ОСТРЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

**В статье приведены данные литературы и собственных исследований о применении современных аминопенициллинов у детей различного возраста с острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Обсуждаются вопросы этиологии ОРИ у редко и часто болеющих детей и чувствительность/резистентность бактериальных возбудителей к амоксициллину.**

**Ключевые слова:** дети, острые респираторные инфекции, аминопенициллины.

---

**Authors present literature data and data of proper studies about usage of modern aminopenicillins in cases of acute respiratory infections (ARI) in children at different age. ARI etiology in children with frequent and rare infections and sensitivity/resistance of bacterial agents to amoxicillin are discussed.**

**Key words:** children, acute respiratory infections, aminopenicillins.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) относятся к наиболее частым заболеваниям у детей: 60–90% обращаемости к врачу в детском возрасте обусловлены заболеваемостью ОРИ. По этиологии ОРИ – это разнородная группа инфекций со сходной клинической картиной. К ним относятся вирусные (вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус, аденовирусы и др.), бактериальные (стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка и др.), внутриклеточные (хламидии, микоплазмы) возбудители. В последние годы, наряду с хорошо известными возбудителями, все большую роль в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей начинают играть вирусы герпеса – Эпштейн–Барра вирусы, цитомегаловирусы и др. [1]. В связи с этим терапия как острых, так и рецидивирующих инфекционных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов должна быть подтверждена микробиологически и серологичес-

ки и иметь этиотропную направленность. Особую сложность испытывают педиатры при лечении детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, поскольку на практике эти пациенты неоднократно получают антибиотики, нередко нерационально, после чего в разы возрастает возможность развития дисбактериоза и антибиотик-ассоциированной диареи, формируется затяжное, рецидивирующее и хроническое течение заболевания [2, 3].

Известно, что от правильного подхода к объективному обследованию и адекватному лечению зависит здоровье ребенка. В последние годы основными группами антибиотиков, активно применяющимися в педиатрической практике, были защищенные пенициллины, макролиды и цефалоспорины – как наиболее безопасные антибиотики для детей. Выбор антибиотиков у детей невелик, прежде всего, он должен отвечать требованиям безопасности (минимальному риску разви-

**Контактная информация:**

**Савенкова Марина Сергеевна** – д.м.н., проф. каф. клинической функциональной диагностики  
ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 236-13-20, E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Статья поступила 25.06.10, принята к печати 12.07.10.

тия дисбактериоза, аллергических и токсических реакций) [4].

С момента открытия А. Флемингом пенициллина и до настоящего времени, β-лактамы препараты остаются одними из самых востребованных у детей и взрослых. Препараты пенициллинового ряда в Европе занимают одно из первых мест по применению в амбулаторной (50%) и стационарной (45–75%) практике [5]. Полученные нами результаты обследования группы часто болеющих детей (ЧБД) показали, что наиболее часто назначаемыми педиатрами препаратами в амбулаторной практике были аминопенициллины и макролиды: ампициллин – 26,6%, флемоксин солютаб – 22%, амоксилав – 20%, рокситромицин – 6,6%, азитромицин – 40%. В стационаре в последние годы развивается обратная ситуация – аминопенициллины применяются крайне редко и приоритет принадлежит парентеральным цефалоспорином. Однако на практике назрела необходимость пересмотреть показания к применению защищенных пенициллинов. Группа пенициллинов делится на:

#### **Природные:**

Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли

Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)

Бензатин бензилпенициллин

Феноксиметилпенициллин

#### **Полусинтетические:**

Изоксазолилпенициллины (оксациллин)

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)

Карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин)

Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин)

Ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/базобактам) [4].

Пенициллины имеют в своей структуре β-лактамное кольцо, которое обуславливает их антибактериальный эффект. Присоединение различных радикалов привело к появлению множества полусинтетических антибиотиков, обладающих устойчивостью к действию кислот. Бензилпенициллин был первым антибиотиком пенициллинового ряда, но поскольку он разрушался в соляной кислоте, его вводили внутривенно. Многие бактерии, включая стафилококки, невосприимчивы к действию бензилпенициллина, поскольку они способны продуцировать фермент β-лактамазу, разрушающий β-лактамное кольцо. Грамотрицательные бактерии в отличие от грамположительных имеют внешнюю фосфолипидную мембрану, препятствующую проникновению антибиотиков в клетку, поэтому они устойчивы к действию пеницилли-

нов. Пенициллины широкого спектра действия (амоксициллин и ампициллин) гидрофильны в большей степени, поэтому эффективны в отношении всех грамположительных бактерий, неспособных к синтезу β-лактамаз, а также в отношении некоторых штаммов грамотрицательных бактерий (*Echerichia coli*, *Haemophilus influenzae* и *Salmonella*) [6].

В последние годы в связи с увеличением количества пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину стали подвергать сомнению эффективность аминопенициллинов. Однако проведенные многоцентровые исследования в нашей стране (ПеГАС, 1999–2005 гг.) в отношении пневмококков, подтвердили их чувствительность к амоксициллину [7].

Амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) – полусинтетический пенициллин широкого спектра действия, который угнетает синтез бактериальной стенки. Спектр активности амоксициллина включает воздействие не только на грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*), но и на ряд грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *B. pertussis*, *Y. enterocolitica*, *Neisseria spp.*). В последние годы «защищенные» аминопенициллины включены в комплексную терапию для эрадикации *Helicobacter pylori*. Спектр действия «защищенных» аминопенициллинов, таким образом, значительно расширился, благодаря воздействию на грамотрицательные возбудители. Амоксициллин создает более высокие и более стабильные концентрации в крови, бронхолегочном секрете, пазухах носа, жидкости среднего уха, поэтому рассматривается как препарат первой линии у больных бронхитом, пневмонией, синуситом, тонзиллитом, средним отитом [8]. Высокая биодоступность амоксициллина максимально приближает его к парентеральным препаратам. Представляет большую актуальность использование амоксициллина у детей первого года жизни, впервые заболевших ОРИ, в качестве стартовой терапии.

Известно, что ограничением к применению β-лактамного антибиотика является устойчивость грамотрицательных бактерий, связанная с продукцией β-лактамаз широкого спектра, разрушающих β-лактамное кольцо. β-лактамное кольцо обеспечивает возможность образования стабильного комплекса между ингибитором и β-лактамазой бактерий, приводит к необратимому подавлению активности фермента и предотвращению инактивации антибиотика [6]. Резистентность *H. influenzae* к амоксициллину в России не превышает 10%. В отношении другого проблемного возбудителя, по данным международного исследования, лишь 22,7% штаммов *M. catarrhalis* были чувствительны к амоксициллину [8].

Для преодоления резистентности в настоя-

щее время используют препараты, содержащие в своей структуре ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, в том числе клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам. Клавулановая кислота является по своей структуре производным *Streptomyces clavuligeris*. Амоксициллин/клавуланат давно стал базовым средством лечения таких воспалительных заболеваний, как синусит, отит, тонзиллофарингит [9–11]. Известны и нежелательные действия клавуланата на систему пищеварения, проявляющиеся диареей и диспепсическими расстройствами, на долю которых, по данным ряда авторов, приходится 18–20% [12]. Амоксициллин представляет собой слабое основание, и поэтому наиболее полное его всасывание происходит при щелочном значении pH в верхних отделах тонкого кишечника. Клавуланат является слабой кислотой, поэтому абсорбция препарата всегда будет неполной, а остаточные концентрации высокими. В последние годы активно проводились исследования в области разработки лекарственных форм по инновационным технологиям, в основе которых происходит равномерная дисперсия частиц по новой методике (Флемоклав Солютаб®) для предотвращения побочных явлений. Данная технология позволяет повысить всасывание клавулановой кислоты до 60%, а действующее вещество в неизменном виде максимально всасывается в зоне воспаления.

Нами проведена оценка клинической эффективности Флемоксина Солютаб® и Флемоклава Солютаб® при лечении первичных и повторных ОРИ у детей.

В исследование были включены 58 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет (6 мес–3 года – 9, 3–6 лет – 18, 6–9 лет – 16, 9–12 лет – 10 и 12–15 лет – 5). Амбулаторно наблюдались 34 ребенка, в стационаре – 24. По количеству эпизодов ОРИ больные были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 26 детей преимущественно первых 6 лет жизни, впервые заболевших ОРИ, которым было показано назначение антибиотика по общепринятым показаниям (наличие повышения температуры тела выше 38 °С более

2–3 суток, симптомов тонзиллита, выраженных катаральных явлений). Основными проявлениями ОРИ были острый назофарингит (17) и простой бронхит (9). Дети получали Флемоксин Солютаб® перорально в суточной дозе: дети первого года – 40–50 мг/кг в 2–3 приема (до 8 мес (5–7 кг) – по 125 мг 2 раза; 8–12 мес (7–10 кг) – по 125 мг 3 раза), от 1 до 4 лет (10–15 кг) – 250 мг 2 раза, от 4 до 7 лет (15–20 кг) – 250 мг 3 раза, 7–10 лет (20–35 кг) – 500 мг 2 раза, старше 10 лет – по 500 мг 3 раза. Курс лечения составил 5 дней.

Во 2-ю группу вошли 32 ЧБД преимущественно старше 3 лет с частыми рецидивирующими эпизодами ОРИ (до 4–8 в год). В анамнезе у всех детей имели место частые ОРИ, в частности острые бронхиты (100%), а также заболевания ЛОР-органов – обострения хронического тонзиллита (31,2%), аденоидита (25%), ангины (25%). В связи с частыми ОРИ дети неоднократно получали лечение антибиотиками (43,8%). На момент начала исследования основными проявлениями ОРИ были острый назофарингит (8), острый простой бронхит (14), острый обструктивный бронхит (10). После осмотра отоларинголога у 43,8% детей этой группы были установлены следующие диагнозы: хронический тонзиллит в стадии обострения (у 8), аденоидит (4), гнойный отит (1), лакунарная ангина (1). Дети 2-й группы получали Флемоклав Солютаб® перорально в суточной дозе: дети 1–4 лет – 125/31,25 мг 3 раза, 4–7 лет – 250/62,5 мг 2 раза, 7–10 лет – 250/62,5 мг 3 раза, старше 10 лет – 500/125 мг 2 раза и при весе >40 кг – 3 раза в день. Курс лечения составил 7 дней.

При тяжелых формах заболевания практиковали ступенчатую терапию – парентеральными формами (в течение 3–4 дней) с последующим переходом на пероральные.

Микробиологическое исследование микрофлоры из носороотоглотки (маки из зева) нами проводилось в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.И. Габричевского с определением чувствительности выделенных возбудителей к амоксициллину (табл. 1 и 2).

Таблица 1

## Основные возбудители, выделенные из зева детей с ОРИ

Возбудители (n = 88)	Возраст					абс. (%)
	6 мес–3 года	3–6 лет	6–9 лет	9–12 лет	12–15 лет	
Пневмококки	4	11	10	2	5	32 (36,6%)
Нейссерии	3	13	8	2	5	31 (35,2%)
Стафилококки (золотистый)	–	4	1	2	2	9 (10,2%)
Клебсиелла	–	3	–	–	3	6 (6,8%)
Стрептококки (зеленящий)	2	–	–	–	1	3 (3,4%)
Грибы рода <i>Candida</i>	4	–	–	–	3	7 (7,8%)
Итого	13 (14,8%)	31 (35,2%)	19 (21,6%)	6 (6,8%)	19 (21,6%)	88 (100%)

Таблица 2

**Чувствительность выделенных из зева  
возбудителей к амоксициллину**

Возбудители	Чувствительность, %		
	высокая	умеренная	отсутствие
$\alpha$ -гемолитические стрептококки (n=32)	87,5	9,4	3,1
Нейссерии (n=31)	93,6	3,2	3,2
Стафилококки золотистые (n=9)	88,8	11,2	–

Наибольшее количество возбудителей было выделено у детей 3–6 лет (35,2%). Превалирующими возбудителями были пневмококки и нейссерии (32,6% и 35,2%). В меньшем проценте случаев определялись другие возбудители: золотистый стафилококк (10,2%), грибы рода *Candida* (7,8%), клебсиелла (6,8%).

Высокую чувствительность к амоксициллину проявили  $\alpha$ -гемолитические стрептококки (87,5%), нейссерии (93,6%), золотистые стафилококки (88,8%). Большинство штаммов клебсиелл были либо мало чувствительны, либо резистентны к амоксициллину, и в этом случае для лечения был выбран другой ряд антибиотиков. У детей, впервые заболевших ОРИ, как правило, выделялся один возбудитель, а у детей с рецидивирующими ОРИ – несколько возбудителей.

Эффект от лечения (хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный) оценивали при осмотрах в 1-й, 5-й, 7-й дни лечения по наличию или отсутствию следующих клинических симптомов: интоксикация, кашель, увеличение размеров миндалин, гиперемия зева, заложенность носа, хрипы в легких, одышка, увеличение шейных лимфоузлов. Проводили анализ частоты развития осложнений ОРИ (отитов, синуситов, ангина, пневмонии) и побочных явлений примене-

ния антибиотиков: дисбактериоза, аллергических проявлений, рвоты, болей в животе и др.

На фоне проводимой терапии у всех детей обеих групп к 5-му дню лечения происходило исчезновение таких клинических симптомов, как интоксикация, гиперемия зева, заложенность носа, хрипы в легких и одышка. В эти сроки у 69,2% детей 1-й группы и 62,5% детей 2-й группы произошло исчезновение кашля, у 96,9% больных 2-й группы – уменьшение миндалин, у 88,5% детей 1-й группы и у 62,5% детей 2-й группы – уменьшение шейных лимфоузлов. Большая продолжительность указанных симптомов у пациентов 2-й группы, очевидно, могла быть связана с микст-инфицированием. Так, у 6 детей этой группы при серологическом исследовании была выявлена хламидийная инфекция и у 2 – Эпштейна–Барра вирусная инфекция. В этих случаях были назначены соответственно макролиды и противовирусные препараты. В целом, эффект от проводимой терапии в обеих группах наблюдения расценивается как хороший. После проведенного лечения осложнений ОРИ в обеих группах детей не было. Побочные эффекты в виде нарушения баланса микрофлоры кишечника имели место на 5-й день терапии у одного ребенка из 2-й группы, который до этого неоднократно получал антибиотики. Аллергические реакции не зарегистрированы.

Таким образом, учитывая высокую чувствительность наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей ОРИ к защищенным аминопенициллинам, на сегодняшний день эти антибиотики могут применяться у детей, как с первичными эпизодами ОРИ, так и у ЧБД. Детям раннего возраста, впервые заболевших ОРИ, при необходимости назначения антибактериальной терапии следует отдавать предпочтение амоксициллину (Флемоксин Соллютаб®), а при рецидивирующих ОРИ у ЧБД – амоксициллину/клавуланату (Флемоклав Соллютаб®). В нашем исследовании показана хорошая переносимость и безопасность применения этих антибиотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савенкова М.С., Абдулаев А.К., Афанасьева А.А. и др. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя. Детские инфекции. 2009; 8 (4): 27–34.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003.
3. Балева Л.С., Вавилова В.П., Доскин В.А., Захарова И.Н. и др. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей. М.: МНИИПДХ, 2006.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: ЗАО «Боргис», 2002.
5. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. J. Antimicrob Chemother 2006; 58 (2): 408–412.
6. Нил Д.М. Наглядная фармакология. Под ред. Р.Н. Аляутдина. М.: «Гэотар-Медиа», 2008.
7. Kozlov RS, Sivaja OV, Strachounski LS. 7-years monitoring of resistance of clinical *S.pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEGASonus). Proceedings of 45<sup>th</sup> Interscience Conference in Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). New Orleans, 2005: 21–24.
8. Мусеев С.В. Место защищенных аминопенициллинов в лечении внебольничных инфекций. Клиническая фармакология, 2007; 16 (2): 33–36.
9. Спичак Т.В. Диагностика и лечение тонзиллита у детей с позиций доказательной медицины. Вопр. совр. пед. 2010; 9 (2): 38–43.
10. Зайцев А.А. «Защищенные» аминопенициллины при лечении внебольничной пневмонии и ее осложнений. Consilium medicum. 2009; 11 (3): 57–62.
11. Тамоченко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания. Леч. врач. 2009; 6: 5–8.
12. Карпов О.И. Флемоклав Соллютаб – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. Клиническая фармакология. Тер. 2006; 15 (4): 1–4.