

ваться уверенно в тех клинических состояниях, при которых положительный эффект от антибактериальной терапии незначительный и вероятность их необоснованного назначения велика. Абсолютное большинство инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) вызываются вирусами, характеризуются высокой вероятностью самоизлечения, что делает неоправданным назначение антибиотиков в этих случаях. Анти-

бактериальная терапия находится сейчас в критическом периоде из-за растущей антибиотикорезистентности, с одной стороны, и снижения вложений в разработку новых антибиотиков, с другой. Постоянное повышение уровня за счет образовательных программ, обучающих семинаров, школ антибиотикотерапии, строгое следование принятым стандартам – единственный путь уменьшить ошибки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внегоспитальная пневмония: этиологические и клинические особенности, диагностика, лечение / Ю.И.Фещенко, Т.А.Перцева, Т.В.Киреева, Р.А.Бонцевич и др. – К.: 2007.

2. Чучалин А.Г., Страчунский Л.С. Пневмонии. – М.: 2006.

3. Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. – М.: 2002.



УДК: 616.24-002-053.2:615.33

*Л.Р. Шостакович-Корецкая*

## ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

*Днепропетровская государственная медицинская академия  
кафедра инфекционных болезней  
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецкая)*

**Ключевые слова:** внебольничные пневмонии у детей, бета-лактамы, защищенные пенициллины

**Key words:** extrahospital pneumonia in children, beta-lactames, defended penicillines

**Резюме.** *Обговорюються епідеміологічні аспекти пневмонії у дітей. Описано сучасні тенденції в етіології сучасної пневмонії. У зв'язку з хорошою біодоступністю та антимікробною активністю амоксицилін-клавуланат є надійним сучасним препаратом для лікування пневмоній у дітей.*

**Summary.** *Epidemiologic aspects of pneumonias in children are discussed. Modern tendencies in etiology of update pneumonia are described. Due to a good bioavailability and antimicrobial activity amoxycillin-clavulant is a reliable present-day drug for the treatment of pneumonias in children.*

**Цель.** Обсудить современную стратегию менеджмента пневмонии и роль защищенных пенициллинов в лечении пневмонии у детей.

**Задачи.** В этой статье педиатрам, пульмонологам предлагается обсудить следующее:

1. Обсудить эпидемиологические аспекты пневмонии у детей.

2. Описать современные тенденции в этиологии современной пневмонии.

3. Рассмотреть современные рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии.

4. Оценить существующие возможности выбора стратегии антибактериальной терапии пневмонии

5. Обсудить специфические классы антибиотиков, используемых в клинической педиатрической практике.

6. Проанализировать тенденции развития резистенции респираторных патогенов к антибиотикам.

7. Привести обзор данных по использованию бета-лактамов в лечении пневмонии.

8. Обсудить роль бета-лактамов/бета-лактамазы ингибиторов (защищенные пенициллины) в терапии современных пневмоний с учетом динамики резистентности пневмококка.

9. Рассмотреть преимущества амоксициллина-клавуланата по фармакокинетике, антибактериальному спектру и чувствительности респираторных патогенов в сравнении с другими классами антибиотиков

10. Обсудить оптимальные подходы к использованию защищенных пенициллинов при пневмонии у детей, включая дозирование, способ

введения, эффективность, побочное действие, взаимодействие с лекарствами.

Пневмония – одно из наиболее распространенных заболеваний в практике терапевтов и педиатров [1,3,6,10,17]. Несмотря на современные возможности антибиотикотерапии, пневмонии относятся к серьезным заболеваниям, занимающим 6-е место в структуре смертности от инфекционных болезней [3,13]. Течение пневмонии может варьировать от легкого до среднетяжелого или тяжелого, что определяет условия проведения терапии: госпитальные или амбулаторные. Практическое значение для врача имеет понимание того, что презентация пневмонии у детей варьирует в зависимости от возраста и других условий и медицинских факторов. Современный менеджмент пневмонии сфокусирован на достижении максимально эффективной антибиотикотерапии при относительно низких затратах на медикаменты. В данной статье обсуждается также экономическая эффективность применения амоксицилина-клавуланата(аугментин) при пневмониях у детей.

### **Классификация.**

В зависимости от условий развития инфекционного процесса принято делить пневмонии на внебольничные (домашние) и госпитальные (внутрибольничные, нозокомиальные) [1,3,6]. Кроме того, выделяют пневмонии новорожденных: внутриутробные (врожденные) и постнатальные (приобретенные) Выделяют также пневмонии при иммунодефицитах, вентилятор-ассоциированные пневмонии, возникающие при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). К внебольничной пневмонии относят пневмонию, возникшую в обычных условиях, к госпитальной – пневмонию, которая развилась через 48 часов после поступления в стационар или в течение 48 часов после выписки. К внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 часа жизни ребенка [1, 3].

Практическому врачу важно иметь весь комплекс современной методической информации, так как в большинстве случаев именно при первом визите на догоспитальном этапе приходится решать вопросы диагностики, классификации, оценки тяжести и выбора эмпирической терапии, а также, взвесив все обстоятельства и факторы, определить условия проведения терапии: амбулаторные или госпитальные.

### **Эпидемиология.**

Эпидемиологические данные варьируют в разных странах и зависят от методических подходов к осуществлению регистрации эпизодов пневмонии. В США каждый год регистрируется

2-3 миллиона больных внебольничной пневмонией, 10 миллионов визитов к врачам, 500.000 госпитализаций и 50.000 смертельных исходов от пневмонии ежегодно. Общие затраты для системы здравоохранения США составляют \$ 23 миллиарда в год [6,10,17]. Среди госпитализированных больных летальность от пневмонии составляет в среднем 14 %, хотя в тяжелых случаях она может достигать 30-40% [6]. Уровень смертности от пневмонии в США увеличился на 59% с 1979 по 1994 за счет увеличения в популяции лиц старше 65 лет, а также влияния определенных медицинских факторов. Как факторы риска заболеваемости и смертности от внебольничной пневмонии рассматриваются: возраст, хронические заболевания легких, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания, диабет, иммуносупрессия, нейтропения, курение и алкоголизм [6,10].

Эпидемиологические данные в педиатрической популяции еще более значительно варьируют. По данным Эпидемиологической Референс Группы ВОЗ (Rudan, 2004), основанным на 28 исследованиях, медиана регистрируемых клинических случаев пневмонии у детей составляет 0,28 эпизода на ребенка в год. 25-75% интерквартильный ранг составил 0,21-0,71. Это эквивалентно ежегодному уровню заболеваемости в 150,7 миллиона новых случаев, из которых 10-20 миллионов(7-13%) тяжелые и требуют госпитализации. 95% всех клинических эпизодов пневмонии у детей младшего возраста возникает в развивающихся странах [10,14]. Пневмония чаще встречается у детей раннего и дошкольного возраста, чем у детей школьного возраста, подростков. По данным экспертных групп ВОЗ (WHO's Global Burden of Disease 2000 Project), инфекции нижних дыхательных путей занимают 2-е лидирующее место среди детей младше 5 лет (около 2,1 миллиона (19,6%). По данным В.К. Таточенко и соавт. [3], заболеваемость пневмонией в России, согласно результатам исследований, проведенных с должным рентгенологическим контролем, находится в пределах от 4 до 17 на 1000 детей, в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Она повышается в периоды эпидемий гриппа. Частота внутриутробных пневмоний точно не определена. В Украине показатель заболеваемости пневмонией среди взрослого населения составляет 4,0 на 1000 населения, в педиатрии этот показатель минимум в 2 раза больше. Так как пневмония относится к группе заболеваний, не требующих экстренного извещения, можно предположить, что истинные показатели могут быть в несколько раз больше. В

2002 г. в Украине распространенность неспецифических заболеваний нижних дыхательных путей составила 24 000, смертность — 65 случаев на 100 000 населения, удельный вес неспецифических заболеваний органов дыхания в структуре всех впервые выявленных заболеваний достиг почти 38%.

#### Основные этиологические факторы пневмонии.

Результаты проведенных аналитических исследований показали, что в 40-60% случаев этиология пневмонии остается невыясненной [16]. Как видно из таблицы 1, наиболее часто выделяемым патогеном при внебольничной пневмонии остается пневмококк (*Streptococcus Pneumoniae*), который определяется у 2/3 больных бактериальной пневмонией.

Пневмококк – превалирующий патоген, вызывающий внебольничную пневмонию в популяции здоровых. Он также часто вызывает пневмонию у иммунокомпрометированных пациентов с внебольничной пневмонией.

Частота этого патогена при внебольничной пневмонии имеет особое значение в связи с увеличением резистентности к пеницилинам, цефалоспорином и макролидам. Из других патогенов, вызывающих внебольничную пневмонию, следует выделить *Haemophilus influenzae* (3-10%), *Moraxella catarrhalis*, реже *Staphylococcus aureus* (3-5%). *Moraxella catarrhalis* становится все более распространенным патогеном у иммуносупрессированных госпитализированных пациентов. В большинстве стран гемофильная палочка – превалирующий патоген внебольничной пневмонии у младенцев и детей раннего возраста, хотя с введением вакцинации его значимость существенно уменьшается.

В Украине в календарь прививок уже введена вакцинация против гемофильной инфекции, но в настоящее время частота выделения *H. influenzae* колеблется от 10% до 14%. Из других патогенов в последнее время выделяют некоторые грамотрицательные бактерии, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichiacoli*, *Proteus*, *Enterobacter*, and *Pseudomonasaeruginosa*, и анаэробные организмы полости рта [6,10,14].

Атипичные микроорганизмы, ассоциированные с пневмонией, включают: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, а также вирусы: influenza, respiratory syncytialvirus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, эндемические грибы (histoplasmosis and coccidioidomycosis).

Частота пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, составляет 18-20% всех случаев внебольничной пневмонии, возникает часто у ам-

булаторных больных с легким течением болезни. Микоплазменную пневмонию часто называют «ходячая пневмония», она довольно часто встречается у детей старше 5 лет и особенно в юношеском возрасте. Вирусы документированы у 45% детей, 23% детей имеют конкурентные бактериальные инфекции [1,3,10].

*Legionella pneumophila* ответственна за 15% внебольничной пневмонии у взрослых в регионах с теплым влажным климатом и не характерна для детского возраста. Анаэробная инфекция также более характерна для взрослых и возникает в основном у пациентов, имеющих стоматологические проблемы и плохую гигиену полости рта.

*P. carinii* имеет тенденцию поражать ВИЧ-инфицированных пациентов с низким содержанием CD4-клеток.

Таблица 1

#### Патогены, вызывающие внебольничную пневмонию

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>            Грам-негативные (включая <i>Pseudomonas</i>)</p>	<p><i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Chlamydia pneumoniae</i>  <i>Chlamydia psittaci</i>  <i>Franciscella tularensis</i>  <i>Pneumocystis carinii</i>  <i>Legionella pneumophila</i>            Грибы            Viruses</p>
---	---

*Coccidioides* инфицирует лиц, путешествующих в определенные районы, в частности юго-запад Америки. Отмечается также определенная зависимость характера возбудителей пневмонии от сезона: так, в зимние месяцы пневмония преимущественно вызывается пневмококком и гемофильной палочкой, в то время как микоплазменная пневмония преобладает поздней осенью и зимой. *S. pneumoniae* может вызывать пневмонию круглый год.

Этиологическими факторами внутригоспитальных (нозокомиальных) пневмоний чаще всего становятся: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*. У детей с иммунодефицитом частыми возбудителями пневмонии являются *Pneumocystis carinii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, микобактерии, грибы.

#### Респираторные патогены и резистентность к антибиотикам.

Еще относительно недавно антибиотики, рекомендуемые для лечения внебольничной пнев-

монии, были весьма эффективны, однако сейчас ситуация меняется с драматической скоростью. Эта ситуация совершенно идентична как для взрослого населения, так и для педиатрического. По данным ряда авторов [4,6], в последние годы такие распространенные возбудители пневмонии, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, все чаще не чувствительны к антибиотикам, в частности, к пенициллину и макролидам. Антибиотикорезистентность возникает, когда бактерии используют различные механизмы, в частности синтез бета-лактамаз, препятствующие эффективному действию антибиотиков на бактерии и их элиминацию. В результате этого бактерии не только не погибают, но продолжают размножаться, что приводит к персистенции инфекции и возможным опасным ее проявлениям. Кроме того, широкое, нерациональное использование антибиотиков способствует увеличению антибиотикорезистентности.

В таблице 2 приведены данные о частоте продукции бета-лактамазы при пневмонии у детей.

Таблица 2

**Частота выделения штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, основными респираторными патогенами у детей (%)\***

Основные возбудители	Частота бета-лактамаз-продуцирующих штаммов (%)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (P-hemolyt. Group A)	достоверных данных нет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	до 32
<i>Haemophilus Influenzae</i>	20-34

\* - по данным Red Book, 1994: J.P. Sanford, 1994; P. Geslin. 1995; R. Cohen. 1997

Согласно информации Департамента Отоларингологии (Head and Neck Surgery Hospital, Detroit, Mich, 2006), за последнее время произошло увеличение резистентных штаммов пневмококка на 20% ,что делает выбор антибиотика очень важным на старте лечения.

**Менеджмент внебольничной пневмонии.**

Решая вопрос о старте антибактериальной терапии, врач практически всегда принимает решение эмпирически, поскольку получение результатов исследования культуры мокроты и чувствительности к антибиотикам требует определенного времени и, к сожалению, остается проблематичным в амбулаторных условиях.

Вместе с тем, назначая эмпирическую терапию, врач принимает на себя большую ответственность, и от его компетенции зависит эффективность лечения. В идеале эмпирическая терапия должна основываться на следующих принципах:

- 1) исследование мазков мокроты по Грамму;
- 2) результаты выделения культуры: кровь, мокрота, серологические и другие диагностические тесты;
- 3) учет возраста, преморбидного фона, сопутствующих заболеваний (факторы риска);
- 4) условия развития болезни ;
- 5) клиническая картина;
- 6) эпидемиология вероятных патогенов и потенциальная резистентность;
- 7) антимикробный профиль, направленный на эрадикацию возбудителя;
- 8) профиль безопасности и стоимость.

Поскольку в большинстве случаев врач не располагает всеми данными, назначение стартовой антибактериальной терапии должно базироваться на учете большинства наиболее распространенных патогенов [10,14,16] и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Наиболее полно идеология по алгоритму лечения внебольничной пневмонии отражена в рекомендациях Центра по Контролю и Предупреждению болезней-CDC( 2000). Из рисунка 1, представляющего алгоритм менеджмента внебольничной пневмонии согласно рекомендациям CDC, важная роль роль в стартовой терапии отводится бета-лактамам или их сочетаниям с макролидами , особенно на госпитальном этапе. В настоящее время в дополнение к рекомендациям CDC существует два модифицированных руководства по лечению внебольничной пневмонии у взрослых: ATS (2001) и IDSA (2000), основанные на категорийном разделении пациентов для определения тактики терапии. В соответствии с рекомендациями ATS больные делятся на категории в зависимости как от условий проведения лечения (амбулаторные, госпитальные, отделения интенсивной терапии), так и от наличия сопутствующих заболеваний и модифицирующих факторов, включающих резистентные штаммы пневмококка и грамотригательную инфекцию и синегнойную палочку [13].

Аналогично ATS, IDSA рекомендации также используют разделение больных на категории, но при этом делают упор на необходимость тестирования на этиотропный агент. Рекомендуются также проведение рентгенографии, определение количества лейкоцитов крови и окраска мокроты по Грамму с получением бакте-

риальной культуры и чувствительности или без нее. Несмотря на некоторые различия, оба руководства достаточно похожи. В обоих руководствах предпочтение отдается макролидам и доксициклину, но IDSA также рекомендуют фторхинолоны. Различия также имеются в отношении амбулаторных больных, имеющих факторы риска. В этих случаях для больных ATS рекомендуют использовать макролиды или доксициклин в сочетании с бета-лактамами. В таблице 3 приведены данные по наиболее широко используемым антибиотикам у взрослых при внебольничной пневмонии в соответствии с указанными руководствами ATS и IDSA. Анализируя эти данные, следует обратить внимание на тот факт, что эти рекомендации не могут быть адекватными для педиатрии по нескольким соображениям:

1. У детей неприемлемы тетрациклины и фторхинолоны в силу существующих возрастных ограничений и побочных действий.

2. Преобладающим этиологическим фактором в развитии пневмонии у детей являются пневмококк и гемофильная палочка, что делает также малообоснованным назначение в качестве стартовой терапии макролидов.

3. Учитывая тот факт, что в развитии резистентности к антибиотикам все более значимой становится способность респираторных патогенов вырабатывать бета-лактамазы, «золотым стандартом» стартовой терапии пневмонии у детей и подростков, да и у взрослых пациентов остаются бета-лактамы антибиотиками.

В этом плане наиболее оптимальными представляются рекомендации CDC. Рабочая группа CDC по антибиотик-резистентному *Streptococcus pneumoniae* (DRSPTWG) недавно опубликовала рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии. Эта группа была организована в связи с увеличением случаев резистентности пневмококка [4,14].

Рекомендации этой группы ориентируют на использование бета-лактамов и макролидов аналогично рекомендациям ATS.

В этом плане наиболее оптимальными представляются рекомендации CDC. Рабочая группа CDC по антибиотик-резистентному *Streptococcus pneumoniae* (DRSPTWG) недавно опубликовала рекомендации по менеджменту внебольничной пневмонии. Эта группа была организована в связи с увеличением случаев резистентности пневмококка [4]. Рекомендации этой группы ориентируют на использование бета-лактамов и макролидов аналогично рекомендациям ATS. Однако CDC рекомендации отличаются от IDSA

тем, что CDC не отдает предпочтение фторхинолонам при внебольничной пневмонии, за исключением ситуаций, когда пенициллин-резистентный пневмококк выделяется у пациентов с аллергией к пенициллину, а также в случае отсутствия эффекта при использовании препаратов первого выбора или при наличии грамотрицательной флоры.

Таким образом, CDC-рекомендации для эмпирической терапии для взрослых включают: макролиды, доксициклин, и оральные бета-лактамы, такие как цефураксим, амоксициллин или амоксициллин-клавуланат. Эти бета-лактамы показывают отличную антипневмококковую активность. В большинстве существующих рекомендаций для детей препаратом выбора стартовой терапии внебольничной терапии являются амоксициллин и амоксициллин-клавуланат [5, 10, 11]. В рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии Британского торакального общества подчеркивается, что амоксициллин должен быть препаратом первого выбора у детей, так как он способен покрыть, в отличие от других бета-лактамов антибиотиков, все основные патогены внебольничной пневмонии у детей, хорошо переносится и не требует больших финансовых затрат. Альтернативой является назначение амоксициллина-клавуланата, цефаклора, эритромицина, кларитромицина и азитромицина. Макролиды должны использоваться у детей старше 5 лет при подозрении на микоплазменную и хламидийную пневмонию.

**Клиническое использование бета-лактамов и бета-лактамазы – ингибиторов (защищенные пенициллины) в лечении пульмональных инфекций.**

Мишенью действия бета-лактамов при взаимодействии с микробной клеткой являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов – пептидогликана. Эти ферменты получили название пенициллинсвязывающие белки благодаря способности связываться с пенициллином и другими беталактамами.

Результатом связывания беталактама и пенициллинсвязывающих белков является инактивация микробной клетки и ее гибель.

Спектр активности бета-лактамов достаточно широк: от более узконаправленных на грамположительные кокки (пенициллин, оксациллин, метициллин) до расширения активности в отношении как грамотрицательных кокков, так и грамотрицательных бацилл (пиперациллин,

тикалциллин, мезлоциллин). Как уже было отмечено выше, среди бета-лактамовых антибиотиков амоксициллин является препаратом выбора во всех существующих стандартах эмпирической терапии у амбулаторных больных внебольничной пневмонии в случаях чувствительных штаммов пневмококка. Он отличается хорошей активностью, привлекательной фармакокинетикой, имеет более удобные формы выпуска и

режим дозирования, чем пенициллин и ампициллин, лучше переносится и имеет невысокую стоимость. В последнее время пенициллин не рекомендуется в качестве препарата первого выбора при внебольничной пневмонии в связи с ростом частоты продуцирования бета-лактамаз гемофильной палочкой, анаэробами и *M. catarrhalis*. Кроме того, пенициллин неактивен в отношении атипичных микроорганизмов.



Рис. 1. Алгоритм диагностики и менеджмент внебольничной пневмонии (по Bartlett et al. , 2000)

**Наиболее часто применяемые антибиотики  
в лечении внебольничной пневмонии у взрослых (9)**

Препарат	Доза	Побочный эффект
<i>Tetracyclines</i> Doxycycline (Vibramycin Vibra-Tabs)	100mg ПОx2	ЖКТ, фотосенсибилизация
<i>Beta-lactams</i> Penicillin V	500mg ПОx4	Аллергия, ЖКТ
Penicillin G	1-3 MU В/В,к.4 ча	
Amoxicillin (Amoxil)	500mg ПО к 8ч or 875mg	
Amoxicillin/Clavulanate (Augmentin)	875/125mg ПО к12ч	
Ampicillin/sulbactam (Unasyn)	5-3g В/В к 6ч	
<i>Cephalosporins</i> <i>2nd generation</i> cefuroxime axetil (Ceftin)	500mg ПОx 2	Тромбофлебиты и боль в месте инъекций, аллергия, ЖКТ
cefuroxime	0.75-1.5g В/В к8ч	
cefprozil (Cefzil)	500mg ПОx2	
<i>3rd generation</i> cefepodoxime proxetil (Vantin)	200mg ПО x2	
cefotaxime (Claforan)	1g В/В к6-8ч	
ceftriaxone (Rocephin)	1g В/В к24ч	
<i>Fluoroquinolones</i> Levofloxacin (Levaquin)	500mg ПО илиВ/В x1	Рвота, тошнота, абдоминальная боль, нарушение сознания, Фотосенсибилизация
Moxifloxacin (Avelox)	400mg ПО x1р/д	
Gatifloxacin (Tequin)	400mg ПО или В/Вx1р/д	
<i>Macrolides</i> Azithromycin (Zithromax)	500mg ПО x 1 or 500mg В/В потом250mg ПО к24ч 4дня	Рвота, диарея, абдоминальная и головная боль, головокружение
Clarithromycin (Biaxin, Biaxin XL)	500mg ПО x2 Biaxin XL □ 1000mg PO 1р/д	
Erythromycin (Ery-tab, E-mycin, Erys, PCE, Erythrocin, Eosone, EES)	500mg ПО к 6ч или 500mg -1000mg В/В к 6ч	

**Бета-лактамы/Бета-лактамазы ингибиторы  
в лечении пневмонии.**

В этой группе центральное место для лечения внебольничной пневмонии как у детей, так и у других возрастных групп, занимает амоксициллин /клавуланат (аугментин). В этой группе находятся также ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, которые активны в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы таких, как *H. influenzae*, и *M. catarrhalis*, но реально они не имеют преимуществ перед пенициллинами, цефалоспорины в отношении пенициллин-чув-

ствительных штаммов *S. pneumoniae*. Однако эти антибиотики, несомненно, полезны в лечении анаэробных инфекций. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что комбинация амоксициллин/клавуланат (аугментин) имеет также хорошую активность в отношении анаэробов, а наличие пероральных форм дает возможность успешно лечить анаэробные инфекции в домашних условиях [15], в то время как остальные представители этого класса существуют только в парентеральных формах и должны использоваться в условиях стационара. Таким образом, наличие клавуланата в форме амоксицил-

лин/клавуланат (аугментин) делает данную комбинацию защищенной от разрушительного действия бета-лактамаз.

**Клавуланат.**

Клавуланат – представляет собой бициклический β-лактам, который не содержится ни в ядре пенициллина, ни в цефалоспорине. Это метаболит, который был обнаружен в культуре *Streptomyces clavuligerus* и был изолирован в начале 70-х. Клавуланат был первым бета-лактамным ингибитором, который стал успешно использоваться в практике, стал известен в литературе как суицидальный ингибитор как интрацеллюлярных, так и экстрацеллюлярных β-лактамаз, демонстрирующий дозозависимый эффект и конкурентную ингибицию. Он демонстрирует высокую аффинность для класса А β-лактамаз. Это широкий спектр β-лактамаз, который включает плазмидные энзимы, характерные для членов семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*и хромосомные β-лактамазы таких бактерий, как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* *Moraxella catarrhalis*. Частота резистентности, обусловленной бета-лактамазами, продолжает расти каждый год, но большинство β-лактамаз успешно ингибируется клавуланатом [11].

Фармакокинетические характеристики клавуланата оптимально поддерживаются в комбинации с амоксициллином, а также тикарциллином, что значительно повышает эффективность терапии, однако последний менее эффективен в отношении пневмококка. И уже более 20 лет клавуланат широко используется для лечения широкого спектра инфекций [11].

В таблице 4 показана сравнительная активность различных антибиотиков (АБ) .

Таблица 4

**Активность\* АБ против *S. pneumoniae* в Европе [8] (по результатам исследования PROTEKT, 1999-2000 г.г.)**

Пенициллин G	73,2 %
АУГМЕНТИН	97,5%
Цефаклор	70,2%
Цефиксим	73,2%
Азитромицин	75,1%
Кларитромицин	75%
Эритромицин А	74,9%
Ко-тримаксазол	66,3%
Тетрациклин	75,9%
Левифлоксацин	99,8%

Использовались критерии чувствительности NCCLS  
Адаптировано из D. Felmingham et al Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *S. pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study and comparative in vitro activity of the ketolide, telitromocin. JAC (2002) 50, suppl, s1, 25-37

Из приведенной таблицы 4 видно, что аугментин показывает наиболее высокую активность по отношению к пневмококку, несколько уступая только левофлоксацину, который имеет возрастные противопоказания в педиатрии. Известно, что эффективность антибиотика определяется его антимикробной активностью. Ниже приведены данные (рис. 2), показывающие значительный приоритет аугментина в этом важном аспекте.

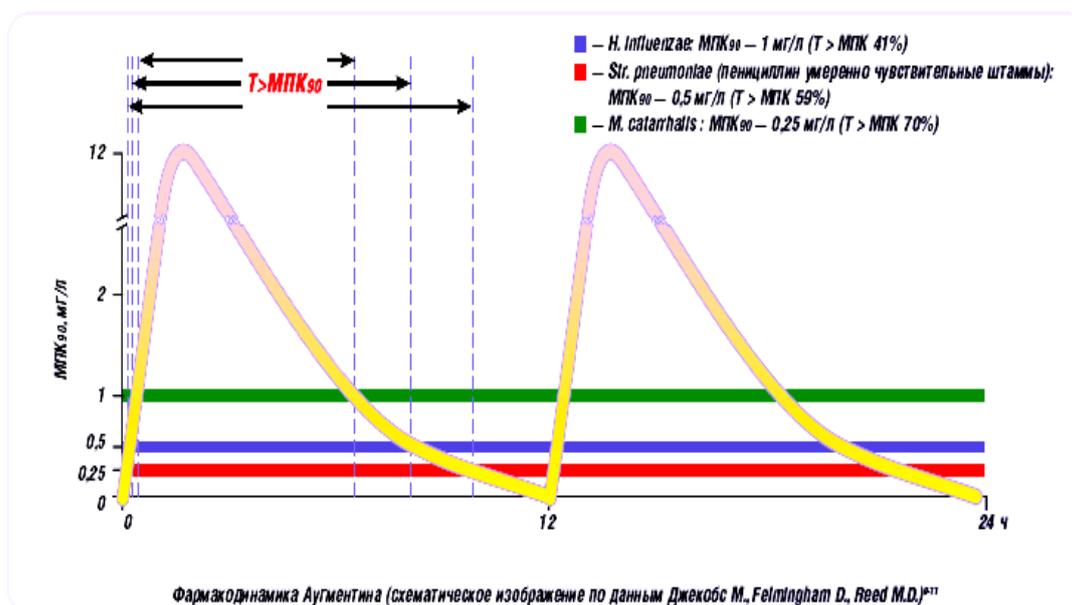


Рис. 2. МПК<sub>90</sub> Аугментина для основных респираторных патогенов [17]

В частности, проведенные исследования показали, что амоксициллин/клавуланат (аугментин) является единственным пероральным β-лактамом, концентрация в сыворотке крови которого превышает МПК90 для всех трех ведущих респираторных возбудителей в течение >40% длительности интервала дозирования. На основании сравнительных данных по изучению эпидемиологии респираторных патогенов, динамики резистентности в рамках международного мониторингового исследования Alexander Project, проведенного на протяжении 1998-2000 г.г. в 26 странах, АУГМЕНТИН рекомендован как препарат первого выбора для лечения инфекций респираторного тракта. Использование аугментина позволяет рационально решать основные задачи менеджмента внебольничной пневмонии как у детей так и у взрослых за счет приведенных ниже факторов:

1. Высокая активность препарата в отношении предполагаемых возбудителей (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*).
2. Создание терапевтических концентраций в тканях и жидкостях органов дыхания.
3. Минимальная индукция резистентности.
4. Оптимальный профиль безопасности.
5. Удобство формы выпуска и режима дозирования (пероральные и парентеральные формы, 2-кратное применение) - лучший комплайнс.
6. Оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Хороший комплаенс в педиатрической практике очень важен - он обеспечивается тем, что АУГМЕНТИН суспензия назначается 2 раза в день, что позволяет значительно сократить затраты на лечение и снизить количество побочных эффектов в 2,8 раза [2]. Кроме того, в амбулаторных условиях пероральные формы антибиотиков предпочтительны, они более удобны для больного, более выгодны по стоимости и дают меньшее количество побочных эффектов. Возможность ступенчатой терапии у детей старшего возраста (17-18 лет) с переходом от парентеральной к пероральной форме также значительно

расширяет возможности маневрирования при ведении больных пневмонией как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях. Такая ступенчатая терапия имеет не только клиническое, но и экономическое значение.

В аспекте приведенных данных можно заключить, что амоксициллин-клавуланат (аугментин) является надежным современным оружием в продолжающейся борьбе с основными возбудителями пневмонии и бактериальной резистентностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже при постоянном введении новых антибиотиков пневмония остается серьезной угрозой и причиной заболеваемости и смертности детей в связи с увеличением резистентности возбудителей пневмонии, которая значительно варьирует. Стартовая антибактериальная терапия должна иметь высокую степень активности как в отношении основных респираторных патогенов. Если возбудитель идентифицирован, терапия должна быть откорректирована с учетом целенаправленного выбора наиболее эффективного, безопасного антибиотика. Правильный выбор стартовой терапии и внимательный мониторинг течения болезни являются ключевыми звеньями в достижении оптимального результата и благоприятного исхода пневмонии. Поскольку многочисленные исследования подтверждают роль *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* в развитии пневмонии у детей, а также увеличение частоты продукции бета-лактамаз этими патогенами, защищенные пенициллины являются препаратами первого выбора в стартовой терапии. В аспекте приведенных данных об антимикробной активности, биодоступности, фармакокинетике, комплаентности можно заключить, что амоксициллин-клавуланат является надежным современным оружием в продолжающейся борьбе с основными возбудителями пневмонии и бактериальной резистентностью в практике врача-педиатра.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш С.И. Антимикробная терапия распространенных заболеваний в детском возрасте // Практическое руководство для врачей. - К.: 2004. - 96 с.
2. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/ фармакодинамических параметров // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2004. - Т. 6, №1. - С. 22-31.
3. Таточенко В.К., Катосова Л.К. Этиология и лечение пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - №1. - С. 14-19.
4. Anonymous. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. - 2001. - Vol. 163. - P.1730-1754.
5. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood // Thorax. - 2002. - Vol. 57. - P. 1-24.

6. Cunha B. Community acquired pneumonia // Medical Clin. North Am. – 2001. – Vol. 85, N 1. – P. 43-71.
7. Felmingham D. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *S. pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study and comparative in vitro activity of the ketolide, telitromocin // JAC. – 2002. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 25-37.
8. Fine Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / Bartlett J.G., Scott F. Dowell, Lionel A. Mandell et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
9. Finlay J., Miller L., James A. Poupard © 2003 The British Society for Antimicrobial Chemotherapy A review of the antimicrobial activity of clavulanate / J. Antimicrobial Chemotherap. – 2003. – Vol. 52. – P. 18-23.
10. Fish D. Pneumonia. Pharmacotherapy Self Assessment Program. Kansas City MO // Amer. College Clinical Pharmacy. – 2001. – P. 191-208.
11. Food and Drug Administration. The Pediatric Exclusivity Provision: Status Report to Congress. – Rockville, 2001.
12. Green D., San Pedro G. Empiric therapy of community-acquired pneumonia. // Seminars Resp. Infection. – 2000. – Vol. 15, N 3. – P. 227-233.
13. Hoberman. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin®) for treatment of acute otitis media in children // Pediatric Infectious Disease J. – 1997. – N5.
14. Lynch J., Martinez F. Clinical relevance of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* for community acquired pneumonia // Clin. Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34. – P. 27-46.
15. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance / Heffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J. et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160, N 10. – P. 1399-1408.
16. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults / Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. // Clin Infectious Disease. – 2000. – Vol. 31. – P. 347-382.
17. Tse J., Cosep L. Aminimanizani, PharmD Mark A. Gill, PharmD FASHP, FCCP, Community-Acquired Pneumonia site CPhA's website at: [www.cpha.com](http://www.cpha.com). – 2000.



УДК 616.24-002-007.272-036.1:616.23/.24-002:616.98

**Т.О. Перцева,  
Л.І. Конопкіна,  
О.В. Братусь**

### РОЛЬ КОЛОНІЗАЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ БАКТЕРІАЛЬНОЮ ФЛОРОЮ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічне системне запалення, маркери, бактеріальна колонізація, нижні дихальні шляхи*  
**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, chronic systemic inflammatory state, markers, bacterial colonization, low respiratory tract*

**Резюме.** *Хроническое системное воспаление (ХСВ) находится в центре внимания при изучении проблем менеджмента больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Кроме того, известно, что бактериальная флора влияет на формирование и течение заболевания. В связи с этим нами были изучены особенности цитокиновой регуляции ХСВ в зависимости от наличия колонизации нижних дыхательных путей у этой категории больных. Выявлено, что бактериальная колонизация существенно не влияет на сывороточный уровень туморнекротического фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), статистически достоверно снижает уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и несколько повышает уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1). Большой вклад в цитокиновую регуляцию ХСВ при ХОЗЛ вносят *Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. coli* та *Ps. aeruginosa*.*

**Summary.** *Chronic systemic inflammation (CSI) is in the focus of attention of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Besides, it is known that bacterial agents influence formation and course of this pathology. So we studied the features of cytokinetic regulation of CSI in*