

## Острые респираторные инфекции: рациональный антибактериальный старт в эпоху антибиотикорезистентности

### Острые респираторные инфекции: в каких случаях следует назначать антибиотики?

Доминанта заболеваний дыхательной системы во всем мире весьма существенна. Особенно эта проблема важна в педиатрии: ввиду особенностей строения респираторного тракта, несовершенства иммунной системы дети, как правило, болеют чаще и тяжелее. Респираторные заболевания, прежде всего грипп и пневмония, занимают достаточно высокую позицию среди причин смертности. Даже в высокоразвитых странах, таких как США, эти заболевания входят в десятку лидеров среди причин смертности детей и лиц пожилого возраста.

Как известно, антибиотики неэффективны в отношении вирусов; если инфекция предположительно вызвана респираторными вирусами, от их назначения лучше отказаться. Тем не менее в ряде случаев антибиотики применяют с целью «перестраховаться» и достичь быстрого и успешного выздоровления ребенка, тогда как их назначение далеко не всегда обосновано. Следует помнить, что в 80–90% случаев этиологическим фактором респираторных инфекций являются именно вирусы. Помимо вирусов и типичных бактериальных возбудителей, значимую роль играют так называемые атипичные возбудители — хламидии, микоплазмы. В этой ситуации антибиотики безусловно необходимы, хотя, также как и при вирусной инфекции, которая проходит самостоятельно, без применения противовирусных препаратов, у инфекции, вызванной хламидиями и микоплазмами, также высоки шансы самолимитации (то есть устранения клинических проявлений инфекции без применения этиотропной терапии).

В большинстве случаев при отсутствии тяжелых клинических проявлений, существенно отягощающих жизнь пациента или угрожающих развитием осложнений, терапия респираторной вирусной инфекции сводится к применению базисных рекомендаций — свежий воздух, частое проветривание помещения, облегченная диета, соблюдение режима. Организм настроен на борьбу с инфекцией, важно лишь помочь иммунной системе, и заболевание пройдет самостоятельно за счет возможностей саногенеза. Тем не менее нередко симптомы действительно ухудшают состояние пациента, отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей препятствует полноценной аэрации пазух, что угрожает активацией патогенной флоры и может привести к осложнениям. В таких случаях пациенту следует назначить симптоматическую терапию, при этом важно выбрать именно тот препарат, который необходим в конкретной ситуации, ориентируясь на клинические проявления, которые в большей мере беспокоят.

На сегодняшний день в отношении противовирусной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) существует малое количество доказательных исследований, фактически вершина пирамиды доказательной медицины достигнута лишь в области изучения гриппа. Поскольку другие вирусные инфекции не создают столь значимой реальной угрозы, считается, что противовирусную терапию при них можно не применять. Антибиотики же следует назначать исключительно в ситуациях, когда доказана роль бактериального возбудителя. Последнее может вызвать сложности, ведь врач, ориентируясь исключительно на клинические признаки заболевания, должен определиться: действительно ли есть необходимость в антибиотикотерапии (например при легкой форме риновирусной инфекции нет никаких оснований для назначения антибактериаль-

ных препаратов), нужно ли ее проводить немедленно или с назначением антибиотика можно подождать. В начале заболевания очевидна «работа» вирусов, однако можно предполагать наличие у пациента дополнительных факторов риска и вероятность развития осложнений. Так или иначе, врачи далеко не всегда следуют тактике рациональной антибиотикотерапии, по-прежнему часто назначая антибиотики в ситуациях, когда в борьбу с организмом вступили вирусы. Это подтверждает в том числе значимая позиция антибактериальных препаратов в структуре продаж в аптечной сети, уступающая место лишь средствам симптоматической терапии при тех же респираторных инфекциях. Такой подход не позволяет достичь успеха, формируя антибиотикорезистентность.

В большинстве случаев показанием № 1 для назначения антибиотиков в педиатрической практике и практике семейного врача является **пневмония**. Лишь Американская ассоциация по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America) считает допустимым подождать, если предполагается вирусный генез пневмонии. В остальных же международных протоколах и внутренних рекомендациях указано: если диагностирована пневмония — следует немедленно назначить антибактериальную терапию, и чем раньше она начата (в течение 4–6 ч после установления диагноза), тем меньше вероятность развития тяжелых осложнений, ухудшения течения заболевания, тем статистически ниже риск летального исхода.

Помимо этого, антибактериальную терапию необходимо назначить пациенту с **отитом**. Однако лишь отит у ребенка в возрасте до 6 мес требует немедленного назначения антибактериального препарата. Двусторонний отит может быть поводом для выбора антибиотикотерапии у ребенка в возрасте до двух лет, а в возрасте старше двух лет фактически всегда лечение начинают с симптоматической терапии. Наличие у пациента отита с высокой вероятностью свидетельствует о достаточно длительном сроке заболевания, что определяет назначение антибактериальных препаратов.

Безусловно, антибиотики применяют при заболеваниях, сопровождающихся **болью в горле**. Однако следует помнить, что тонзиллофарингит в большинстве случаев — вирусное заболевание, и лишь когда клиническая картина боли в горле ассоциирована со *Streptococcus (Str.) pyogenes* или  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), назначение антибиотиков абсолютно оправдано.

Антибиотик необходим при **остром бактериальном риносинусите**. В классических отечественных подходах обычно использовали термин «острый гнойный синусит», «хронический синусит» и его обострение. Сегодня принято говорить об «остром бактериальном риносинусите» либо рецидивизирующем процессе, но обязательно соответствующем критерию бактериальности. В большинстве случаев, также как и при тонзиллофарингите, клиника риносинусита вызвана действием вирусов. Лишь в отдельных случаях активация собственной микрофлоры в околоносовых пазухах приводит к тому, что процесс трансформируется в бактериальный, а значит, требуется назначение антибиотика.

### Проблема антибиотикорезистентности в мире и пути ее преодоления

Антибиотики — молекулы изначально природного происхождения, полученные из грибов или бактерий, обладающие актив-

ностью по отношению к другим бактериям. Далеко не из всех таких молекул удалось создать лекарство. Ученым пришлось приложить немало усилий для того, чтобы получить молекулу пенициллина — первого исторически созданного антибактериального препарата — молекулу, которая в условиях организма обладала бы биодоступностью, достаточной стойкостью, не разрушалась, всасывалась при пероральном приеме или была эффективна при парентеральном введении. Сегодня промышленность научилась синтезировать молекулы антибиотиков, в распоряжении врачей и полусинтетические, и синтетические антибактериальные препараты. За эпоху антибиотикотерапии антибиотики спасли миллионы жизней на Земле и завоевали огромный авторитет. В настоящее время отмечается «бум» антибиотикотерапии: во всем мире ежегодно производятся тысячи миллионов тонн препаратов. Но рост производства и продаж антибиотиков обусловлен отнюдь не созданием новых молекул. Напротив, большей частью антибиотики назначают пациенту в связи со сменой препарата в ходе терапии одной нозологии, поскольку либо одного антибактериального препарата уже недостаточно, либо приходится констатировать резистентность бактериальных возбудителей.

В начале нынешнего тысячелетия были разработаны программы рациональной антибиотикотерапии, направленные на сохранение действенности антибиотиков. Очевидно, что «война» человека с бактериями будет продолжаться вечно, и в клинических ситуациях, когда организм самостоятельно не может справиться с инфекцией, врачам необходим эффективный инструмент. Но для того чтобы антибиотики оставались эффективными, их необходимо назначать исключительно в ситуациях, когда без них невозможно обойтись.

К слову, свидетельства феномена антибиотикорезистентности стали отмечать достаточно давно, практически сразу после открытия первого представителя класса. Одним из самых распространенных механизмов формирования устойчивости штаммов к антибактериальным препаратам является продукция бактериями ферментов, разрушающих антибиотики, впрочем, известно множество других вариантов. Так, могут мутировать мишени, к которым присоединяется антибиотик, меняются проницаемость мембран, создаются новые метаболические процессы.

Многое зависит от собственно молекулы, но на сегодняшний день фактически ко всем молекулам антибиотиков рано или поздно формируются резистентные штаммы бактерий, и чем активнее пользоваться препаратом, тем выше риск антибиотикорезистентности. Безусловно, именно частые врачебные назначения индуцируют рост антибиотикорезистентности.

В качестве показательного примера рассмотрим молекулу азитромицина — высококомплаентную за счет возможности проведения коротких курсов терапии, низкоаллергенную и малотоксичную. В частности в США определенный период характеризовался частым назначением азитромицина, что привело к росту антибиотикорезистентности, и в настоящее время почти 45% *Str. pneumoniae* в этой стране совершенно не реагирует на применение азитромицина (Jenkins S.G., Farrell D.J., 2009). В странах, где азитромицин применяли разумнее, резистентных штаммов меньше. Отмечено, что после введения строгих правил и ограничений на применение молекулы того или иного антибиотика чувствительность бактерий к ней постепенно восстанавливается. Именно на это ориентированы современные стратегии «спасения макролидов», призывающие врачей назначать препараты этого класса в респираторной практике исключительно при наличии на то показаний. Ведь известно, что молекулы макролидов способны проникать внутрь клетки и воздействовать на внутриклеточные возбудители, что четко определяет клинические ситуации, когда без препаратов этого класса не обойтись. Необоснованно частое применение их при инфекциях, вызванных *Str. pneumoniae*, обуславливает рост резистентности и фактическую дискредитацию препарата на фармацевтическом рынке.

Сегодня одна из самых известных стратегий борьбы с бактериальной антибиотикорезистентностью — программа правильного или рационального применения антибиотиков «SMART» (англ. разумный):

- «S» (standard) — в выборе антибиотиков врач должен руководствоваться современными стандартами лечения;
- «M» (mind) — врач должен всегда назначать антибиотики разумно, понимая, какой возбудитель вероятнее всего вызвал заболевание у пациента, а значит — какая молекула будет наиболее эффективна в конкретной ситуации;
- «A» (adequate) — необходимы адекватные дозы и сроки терапии. Лучше до определенного времени вообще не назначать антибактериальный препарат, нежели назначить, скажем, половинную дозу из желания уберечь пациента от возможных побочных эффектов (такой подход не способствует эрадикации возбудителя и при этом индуцирует рост антибиотикорезистентности, то есть ни для пациента, ни для стратегии антибиотикотерапии в целом пользы нет никакой);
- «R» (resistance) — выбор препарата с учетом локальной резистентности;
- «T» (time) — своевременное начало антибиотикотерапии.

Если принято решение назначить β-лактамный антибиотик, пациент должен получить 10-дневный курс антибиотикотерапии. В противном случае не удастся достичь эрадикации возбудителя и высок шанс ранних инфекционных и поздних иммуноопосредованных осложнений. Короткие курсы антибиотикотерапии обычно применимы с молекулами, имеющими длительный период полувыведения, такими как азитромицин. В последнем случае, напротив, не следует назначать чрезмерно длительные курсы ввиду существования эффекта тканевого накопления, а значит, потенциального повышения риска токсичности при отсутствии следования инструкции и необоснованно длительного применения такого антибиотика.

На сегодняшний день нет и, очевидно, не будет создана уникальная молекула антибиотика, которая избавила бы врачей от необходимости выбора — действующая на все значимые патогены, не формирующая резистентности, нетоксичная, с хорошей доказательной базой и желательной невысокой по стоимости. Синтезировано множество классов и молекул антибиотиков, однако большинство из них абсолютно не соответствуют вышеперечисленным критериям. До настоящего времени в арсенале врачей нет антибактериального препарата, гарантирующего отсутствие побочных эффектов. Для лечения при ОРВИ в педиатрии и общей практике остаются фактически два класса антибактериальных препаратов, максимально соответствующих предъявляемым требованиям (наименее токсичные и активные по отношению к респираторным патогенам, представленные в удобных комбинированных пероральных формах, а значит, доступные к применению в амбулаторной практике) — β-лактамы препараты и макролиды.

Из β-лактамных препаратов наиболее часто назначаемые — пенициллины и цефалоспорины. На фармацевтическом рынке стран Европы доминируют пенициллины; с примерно одинаковой частотой назначают цефалоспорины и макролиды (реже, чем пенициллины, но также достаточно часто) (рисунк). Это свидетельствует о том, что в Европе придерживаются стандартов борьбы с антибиотикорезистентностью, поскольку считается, что именно для того, чтобы сохранить чувствительность к молекулам макролидов, их следует назначать как можно реже.

Данные назначений врачей-педиатров в амбулаторной практике в Украине в целом схожи с таковыми европейских коллег. Однако, несмотря на то что три молекулы — амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота и азитромицин — являются лидерами в терапии при ОРВИ и в других странах, позиции их несколько иные. В действительности большинство протоколов в качестве терапии первой линии рекомендуют назначать «чистый» амоксициллин, второй линии — амоксициллин, «защищенный» клавулановой кислотой. Для того же, чтобы назначение азитромицина было оправданным, необходимы дополнительные показания. Достаточно часто врачи назначают цефалоспорины, что в лечении респираторных заболеваний не вполне оправдано, например, цефтриаксон (молекула для исключительно парентерального введения) не удобен и не должен применяться в амбулаторной практике. Все это свидетельствует о необходимости повышения доверия врачей к эффективным пероральным формам пенициллина.

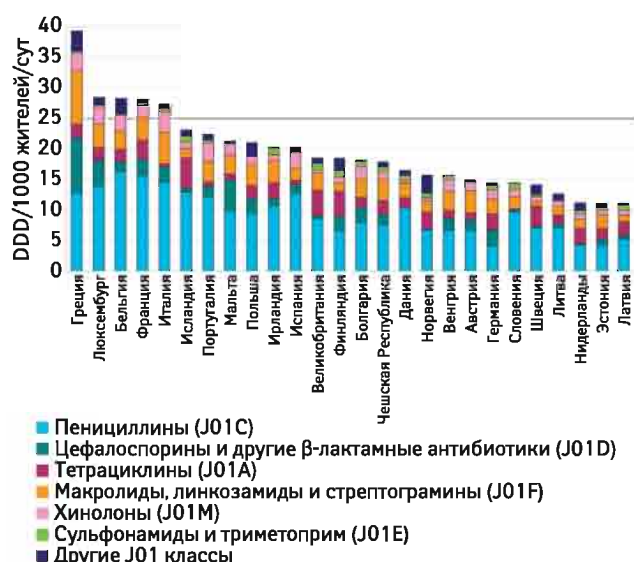


Рисунок. Амбулаторное потребление антибиотиков в странах Европы (ESAC, 2010)

### Пенициллины до настоящего времени сохраняют лидирующие позиции

Несмотря на то что молекула пенициллина появилась на фармацевтическом рынке давно, а резистентность к ней индуцирована рано — фактически сразу же после начала активного применения, природные пенициллины по-прежнему применяют во всем мире, еще чаще назначают полусинтетические, а молекула амоксициллина является абсолютным лидером.

К β-лактамам антибиотикам (собственно пенициллинам и цефалоспорином) резистентность формируется лишь тремя путями. Основной из них — продукция β-лактамазы — фермента, способного разрушать β-лактамное кольцо в основе и пенициллинов, и цефалоспоринов. До 80% случаев резистентности к β-лактамам антибиотикам обусловлены именно этим механизмом, в остальных же либо нарушается проницаемость мембраны, либо происходит модификация молекулы пенициллинсвязывающего белка. β-Лактамазы способны продуцировать фактически все известные человечеству бактерии, за исключением стрептококка — основного респираторного патогена как у детей, так и у взрослых. В процессе создания новых молекул β-лактамов антибиотиков искали как раз ту приближенную к идеальной, которая в меньшей мере индуцировала бы резистентность, а по возможности не разрушалась бы β-лактамазой. На пути этого поиска были открыты две молекулы, максимально соответствующие предъявленным требованиям, — амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота.

Молекулы β-лактамов антибиотиков ориентированы прежде всего на наиболее распространенного возбудителя респираторных инфекций у детей — *Str. pneumoniae*. Пневмококковая пневмония — самая частая и самая грозная пневмония у детей в возрасте до 5 лет; *Str. pneumoniae* — также значимый этиологический фактор развития бактериального риносинусита и острого среднего отита у детей. Именно поэтому пенициллины остаются препаратами № 1 в отношении наиболее важного этиологического агента указанных заболеваний.

*Str. pneumoniae* — не только самый распространенный, но и наиболее грозный респираторный патоген, и врачу при выборе антибиотика следует прежде всего помнить об этом возбудителе, даже допуская отсутствие действия препарата на штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, чаще продуцирующие β-лактамазу, но менее грозные.

Следуя стратегии «SMART», необходимо ориентироваться на данные об антибиотикорезистентности штаммов наиболее значимых патогенов. В серии исследований «Пегас» продолжительностью почти 10 лет получена информация о резистентности *Str. pneumoniae* и других возбудителей респираторных патогенов к тем или иным антибиотикам. Так, убедительно показано, что в Украине практически нет штаммов *Str. pneumoniae*, которые

были бы нечувствительны к пенициллину и пенициллину, «защищенному» клавулановой кислотой. Имеются также данные небольших внутренних отечественных исследований, в том числе соответствующих международным стандартам, в которых также фактически не выявлено резистентных к амоксициллину штаммов *Str. pneumoniae*.

Антибиотикорезистентность у детей во всех странах отмечают чаще, поскольку объективно антибиотики в терапии при ОРВИ чаще назначают именно в педиатрической практике. Молекула амоксициллина — активная в отношении основных возбудителей респираторной инфекции, малотоксичная (у пациентов с аллергической предрасположенностью ее следует назначать с осторожностью, однако токсические эффекты при ее применении редки), относительно недорогая (в большинстве международных протоколов отдельной строкой прописана стоимость β-лактамов, что является убедительным аргументом в пользу их широкого применения во всем мире), занимает 1-ю позицию в рекомендациях терапии при пневмонии, бактериальном риносинусите, остром среднем отите. Помимо этого, амоксициллин фактически является лидером по назначению при заболеваниях, вызванных β-СА.

Согласно статистическим данным, в Украине врачи первичного звена предпочитают назначать амоксициллин/клавулановую кислоту чаще «чистого» амоксициллина. Такой выбор разумен и имеет четкие основания: молекула более активна по отношению к частично резистентным штаммам *Str. pneumoniae*, к штаммам *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*, продуцирующим β-лактамазу, а также по отношению к некоторым редким возбудителям. При попадании в очаг инфекции одновременно молекул амоксициллина и клавулановой кислоты β-лактамазы устремляются прежде всего на разрушение именно клавулановой кислоты. Тем самым поле для действия амоксициллина остается открытым: в то время как β-лактамазы борются с клавулановой кислотой — амоксициллин ведет антибактериальную «войну». Аргументы в пользу «защищенного» амоксициллина очевидны. А вот побочные эффекты, прежде всего антибиотикоассоциированная диарея, при применении последнего отмечают чаще. Именно поэтому в случаях, когда можно достичь терапевтического эффекта применением «чистой» молекулы, рациональнее выбирать ее. Тем более, как показано в рандомизированных клинических испытаниях, у пациентов без дополнительных показаний (при отсутствии аллергии, хронических инфекций, курсов антибиотикотерапии по любому другому поводу) эффективность «чистого» и «защищенного» амоксициллина сопоставима. Амоксициллин/клавулановая кислота является препаратом выбора у пациентов, которые в течение последних 3 мес получали курсы β-лактамовой терапии, в частности пенициллином или «чистым» амоксициллином, имеющих хронические заболевания, при риске повторных курсов антибиотикотерапии, при наличии вирусно-бактериальных сложных ассоциаций.

### А как же макролиды?

Согласно статистике, наиболее назначаемый в амбулаторной практике антибиотик в Украине — азитромицин, и на то есть свои аргументы. Макролиды завоевали популярность благодаря широкому спектру действия, низкой токсичности (один из самых безопасных классов антибиотиков), низкой аллергенности (что очень важно у пациентов с аллергией на β-лактамы антибиотиков). Макролиды — антибиотики с внутриклеточным механизмом действия. Проникновение внутрь клетки респираторного эпителия означает эффективность против внутриклеточных возбудителей — хламидий, микоплазм. Препараты этого класса не подавляют иммунитет, напротив — имеются данные о том, что молекула азитромицина обладает определенным иммуномодулирующим влиянием, имеет противовоспалительное действие. Очень важное свойство макролидов, в особенности азитромицина, — создавать высокие концентрации в тканях, в десятки раз превышающие таковые в крови. Эффект тканевого накопления обеспечивает концентрация антибиотика, многократно превышающие минимально подавляющий уровень, в месте локализации бактерий и вызванного ими воспаления. У многих макролидов, особенно азитромицина, описан так называемый постантибиотический эффект, когда антибактериальная эффективность сохраняется даже после отмены препарата: определенная концентрация анти-

биотика сохраняется в ткани, и борьба с бактериальными возбудителями продолжается.

Азитромицин завоевал большую популярность благодаря возможности короткого курса терапии, что очень важно у низкокомплаентных пациентов. Препарат, продолжительность применения которого составляет лишь 3 дня 1 раз в сутки, безусловно, имеет преимущества. Именно азитромицин был в свое время одобрен в США в качестве препарата для коротких курсов терапии отита, риносинусита. Как результат — высокая популярность этого антибиотика привела к высокой антибиотикорезистентности. Поэтому (а также потому, что статистически хламидии и микоплазмы реже, чем пневмококк, вызывают инфекции респираторного тракта у детей), чтобы сохранить активность молекулы азитромицина, назначать ее следует по возможности реже, чем амоксициллин и амоксициллин/клавулановую кислоту.

### Назначая антибиотик...

Итак, назначая лечение, врач должен задаться ключевыми вопросами:

1. Вирус или бактерия вызвали данный эпизод респираторной инфекции у пациента? — От этого зависит, следует ли назначать антибиотик или нет.

2. Если предполагается наличие бактериальной инфекции — типичным или атипичным возбудителем вызван данный эпизод респираторного заболевания? — От этого зависит, какой класс антибиотиков следует выбрать —  $\beta$ -лактамы антибиотиков или макролиды.

Назначая антибиотик, необходимо объяснить пациенту (родителям ребенка), почему выбрана именно такая стратегия антибиотикотерапии, почему именно сейчас, на чем основывается этот выбор или почему, по мнению врача, в данной ситуации антибиотик не нужен. Допуская возможность развития осложнений, пациентов с вирусной инфекцией следует предупредить, что антибиотик может быть назначен позже. Многие родители не понимают: зачем продолжать применять антибиотик, к примеру, в случае, если горло уже не болит? Поэтому для того, чтобы достичь комплаенса, всякий раз необходимо объяснять, что именно такие доза и длительность терапии выбраны, потому что главные цели лечения — достичь эрадикации возбудителя и предотвратить развитие осложнений.

### Как правильно выбрать антибиотик старта?

Стоя у постели больного, разграничить клиническую картину, вызванную *Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* у конкретного пациента с пневмонией, очень сложно, однако это заболевание требует немедленного антибактериального старта. У детей атипичные возбудители вызывают картину, очень клинически схожую с вирусными инфекциями, и в начале болезни могут быть сомнения: вызвано заболевание вирусом или бактерией. Нередко диагноз атипичной пневмонии устанавливается лишь к концу 1-й недели терапии. Если очевидна неэффективность симптоматического лечения и необходимость антибиотикотерапии — выбором, безусловно, должны быть макролиды, ввиду чувствительности к ним атипичных возбудителей. В то же время статистические данные разных исследований свидетельствуют о том, что в 70–90% случаев у детей в возрасте младше пяти лет пневмония вызвана именно *Str. pneumoniae*. У детей школьного возраста, подростков структура возбудителя меняется, повышается вероятность атипичной пневмонии и соответственно — роли хламидий и микоплазм. Это объясняет, почему у детей старшего возраста зачастую течение пневмонии менее тяжелое и может иметь стертый клинический характер.

Если изначально симптоматика пневмонии схожа с классическим описанием в учебниках (тяжелое течение, клиника бактериального токсикоза, одышка, высокая температура тела, возможно отсутствие кашля в первые дни, показатели анализа крови, соответствующие бактериальной инфекции, наличие четко очерченного очага на рентгенограмме) — необходимо подразумевать пневмонию, вызванную типичным бактериальным возбудителем — *Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и др.

Атипичную пневмонию у пациента можно предположить в случае, когда клиническая картина заболевания стерта, малосимптомна и очень схожа с вирусной инфекцией; при отсутствии

тяжелого течения; при наличии с первого дня кашля, насморка (последнее нетипично для классической пневмонии); при отсутствии четкого притупления при проведении перкуссии, отсутствии четко очерченного очага на рентгенограмме (очень часто атипичные возбудители вызывают интерстициальную пневмонию, не имеющую типичной рентгенологической картины). В описанной ситуации нет классических изменений, характерных для бактериального процесса, и нередко у этих пациентов изначально диагностируют острую респираторную вирусную инфекцию, бронхит, трахеит.

В рекомендациях Британского торакального общества (British Thoracic Society) по лечению пневмонии, ориентируясь на основные патогены и их чувствительность, указано, что амоксициллин является рекомендуемым антибиотиком старта для большинства пациентов. Макролиды либо являются антибиотиками первого выбора при наличии данных об инфекции, вызванной атипичными возбудителями, либо их подключают к терапии при неэффективности изначально назначенного антибиотика. В случае бактериально-вирусных ассоциаций Британское торакальное общество рекомендует выбирать изначально амоксициллин/клавулановую кислоту.

При остром среднем отите препаратом выбора, согласно абсолютному большинству международных и отечественных рекомендаций, является амоксициллин. Исключение могут составить пациенты с аллергией, которым можно назначить цефалоспорины I поколения или макролиды. Также исключением являются пациенты, в течение последних 3 мес уже применявшие амоксициллин или любой другой пенициллин и у которых высока вероятность наличия штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу. В этом случае следует назначить амоксициллин, «защищенный» клавулановой кислотой. Также амоксициллин/клавулановую кислоту целесообразно выбрать для терапии при отите у пациентов с хроническими очагами инфекции, многократно получавших курсы антибиотикотерапии — то есть в случаях, когда высока вероятность антибиотикорезистентности.

Доказано, что боль в горле, связанная с инфекцией, проходит без применения антибактериальных препаратов. Однако в лечении пациентов с  $\beta$ ГСА-ассоциированным тонзиллофарингитом, для того чтобы гарантировать отсутствие серьезных осложнений у пациента в ближайшие сроки, если это осложнение вызвано инфекционным агентом, или отсроченных иммуноопосредованных осложнений необходимо воздействовать на  $\beta$ ГСА именно антибиотиками. Согласно данным исследований, выбор № 1 в этой ситуации — пенициллин. Если у *Str. pneumoniae* есть хотя бы частично резистентные к амоксициллину штаммы, то у *Str. pyogenes* до настоящего времени таких штаммов не выявлено — ни частичной, ни абсолютной резистентности, даже к природным пенициллинам, не говоря уже об амоксициллине. У макролидов же такие штаммы есть. Во всех международных протоколах и отечественных стандартах лечения антибиотиками выбора для терапии  $\beta$ ГСА-ассоциированного тонзиллофарингита являются пенициллины — природный феноксиметилпенициллин и амоксициллин.

Важно пояснить пациенту, что главная цель применения антибиотиков при  $\beta$ ГСА-ассоциированном тонзиллофарингите — эрадикация возбудителя и предотвращение развития осложнений, а значит, длительность лечения должна составлять минимум 10 дней. Недопустимо прекращение лечения после того, как пройдет боль в горле или снизится температура тела.

Амоксициллин/клавулановую кислоту при  $\beta$ ГСА-ассоциированном тонзиллофарингите следует назначать в случае, если пациент в течение последних 3 мес применял «чистый» амоксициллин, при наличии хронических заболеваний, когда пациент является вторым заболевшим в семье (например если один ребенок уже получает амоксициллин по поводу тонзиллофарингита и заболевает второй ребенок — ему следует назначать амоксициллин/клавулановую кислоту).

При риносинусите фактически всегда в начале заболевания используют термин «острый риносинусит», не уточняя этиологию. Первые симптомы риносинусита — обычно выделения и заложенность носа, назальная обструкция. На начальном этапе неизвестно, активизируется бактериальный возбудитель или нет, поскольку в большинстве случаев риносинусит стартует именно вирусной

инфекцией. Если симптомы купированы без применения антибиотиков в течение 10 дней, ретроспективно можем утверждать, что у пациента имел место острый вирусный риносинусит. При наличии дополнительных факторов риска, таких как аномалии строения носовой перегородки, особенности архитектоники у пациента, аллергический фон, курение (активное курение подростка, пассивное курение ребенка при наличии курильщиков в семье), такая клиника может продолжаться несколько недель, а то и месяцев, не соответствуя критериям бактериального риносинусита, — «поствирусный риносинусит». Бактериальный риносинусит констатируют у пациента с длительным течением заболевания, высокой температурой тела, болью и отечностью в области пазух, головной болью, маркерами воспалительного процесса в биохимических тестах, исследованиях крови. В этой ситуации врач должен назначить антибиотик эмпирически, ориентируясь на наиболее типичных возбудителей, без проведения дополнительных тестов. Согласно протоколу лечения, первый антибиотик назначает именно врач общей практики или педиатр, без консультации с узкими специалистами, а антибиотиком первого выбора является амоксициллин/клавулановая кислота, поскольку в данном случае имеют место вирусно-бактериальные ассоциации.

### Общие рекомендации, которые следует дать родителям при лечении инфекции у ребенка

Врач должен информировать пациента (родителей пациента) о выбранной тактике антибиотикотерапии, возможных осложнениях и о симптомах, которым необходимо уделить особое внимание. Иногда эмпирический выбор не дает 100% гарантии эффективности, поэтому через 48–72 ч обязателен контроль с возможным принятием решения о замене антибиотика. После приобретения антибиотика в аптеке необходимо сохранить упаковку: при контрольном визите врач должен удостовериться в соответствии назначений применяемому препарату, убедиться, в правильной ли дозе его принимает пациент. Таким образом, при появлении каких-либо осложнений будет ясно, какая именно молекула какого про-изводителя вызвала те или иные побочные эффекты.

### Выбор формы и дозы антибиотика

Если течение инфекции нетяжелое и принято решение предложить лечение амбулаторно, назначают пероральные формы антибиотика — это правило отражено в большинстве международных клинических рекомендаций и отечественных протоколов. При пероральном приеме риск осложнений ниже, поскольку парентеральный путь введения связан с нарушением целостности кожных покровов, риском локального инфицирования и системных побочных эффектов. Современные формы β-лактамов антибиотиков и макролидов сопоставимы по биодоступности при пероральном приеме с формами для парентерального введения.

При невозможности перорального пути введения (невозможность пить, рвота, тяжелое состояние пациента и т.п.), низком комплаенсе перорального приема (ребенок не соглашается на уговоры родителей проглотить таблетку или выпить суспензию) — прибегают к парентеральному введению. Большинство протоколов рекомендует внутривенный путь введения антибактериальных препаратов; внутримышечные инъекции фактически не используются в мире для введения антибиотиков детям с респираторной патологией. Стационарного тяжелого пациента следует перевести с парентерального введения антибиотика на пероральное как только позволит клиническая ситуация.

Фармацевтическая компания «Sandoz» располагает широким выбором форм для перорального приема именно тех антибиотиков, которые необходимы в терапии при ОРВИ у детей, — β-лактамов препаратов и макролидов в форме суспензий. Для лечения детей младшего возраста нет другого варианта формы антибиотика, к тому же зачастую это наиболее удобный путь введения препарата, позволяющий четко его дозировать, рассчитав необходимую для конкретного клинического случая у конкретного пациента дозу.

Выбор дозы антибиотика осуществляется, исходя из данных о предполагаемом возбудителе. *Str. pyogenes*, не имеющий резистентных штаммов, чувствителен к средним дозам амоксициллина (по данным стран Европы и всего мира, 40–45 мг/кг массы тела — обоснованная дозировка для пациента с βГСА-ассоциированным тонзиллофарингитом).

У больного пневмонией предположительно пневмококковой этиологии теоретически есть вероятность столкнуться с резистентным штаммом. Однако на территории Украины выявляемость таких штаммов невысока, поэтому средних доз амоксициллина также может быть вполне достаточно. При отсутствии клинического ответа на средние дозы препарата дозу, безусловно, следует повышать. Применение амоксициллина в дозе 80–90 мг/кг позволяет преодолеть частичную резистентность *Str. pneumoniae*, при этом не меняя антибактериального препарата.

Наличие амоксициллина в форме суспензии в дозе 125; 250 и 500 мг/мл позволяет выбрать оптимальный режим дозирования пациентом разного возраста с разной массой тела и завершить надлежащий курс антибиотикотерапии, достигнув клинического эффекта и эрадикации возбудителя.

Безусловно, наиболее удобный для пациента вариант приема препарата — 1 таблетка 1 раз в сутки. Наиболее высокий комплаенс у азитромицина, благодаря его длительному, измеряемому сутками, периоду полувыведения. Период полувыведения амоксициллина, амоксициллина/клавулановой кислоты намного короче, измеряется часами (все β-лактамы антибиотиков имеют короткий период полувыведения). Таким образом, необходимо повторять прием препарата в течение суток (2–3 раза в сутки; для амоксициллина, учитывая его период полувыведения, оптимально 3 раза в сутки) для того, чтобы поддерживать концентрацию антибиотика в крови выше минимально необходимой для подавления роста возбудителей. К сожалению, иногда такой прием невозможен ввиду объективных обстоятельств: бывает нелегко справиться с 3-кратным приемом лекарства маленьким пациентом, каждый раз ребенка приходится уговаривать. В таком случае при респираторной инфекции легкой или средней тяжести, низком риске развития тяжелых осложнений возможен 2-кратный прием амоксициллина. Важно правильно рассчитать суточную дозу препарата и разделить ее на две части. Однако у пациента с тяжелой инфекцией с высоким риском системных осложнений обязательно соблюдать 3-кратный прием в течение суток, чтобы не было периода, когда антибиотик имеет низкую концентрацию в крови и предоставляет патогену возможность к активному размножению.

### Подводя итоги...

Амоксициллин (Оспамокс®) — препарат выбора в амбулаторной практике лечения при типичных инфекциях у взрослых пациентов и детей, у пациентов, не получавших пенициллин или β-лактамы антибиотиков в течение последних 3 мес, имеющих тяжелую клиническую симптоматику, соответствующую критериям бактериальной инфекции, наиболее вероятным возбудителем которой является *Str. pneumoniae*.

Амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав®) — препарат выбора у пациентов, недавно получавших курсы антибиотикотерапии пенициллином или другими β-лактамами антибиотиками, при наличии вирусно-бактериальных ассоциаций, у лиц с хроническими заболеваниями, хроническими инфекциями, дополнительными факторами риска.

Азитромицин (Азитро Сандоз®) — фактически единственный препарат выбора у лиц с аллергией на β-лактамы антибиотиков, пациентов с низким комплаенсом, не настроенных пройти до конца более длительный курс терапии амоксициллином или амоксициллином/клавулановой кислотой, при наличии данных об инфекции, вызванной хламидиями, микоплазмами.

Таким образом, правильный выбор антибиотика для терапии при ОРВИ у детей позволяет достичь клинического улучшения, излечения пациента и решить задачу предотвращения антибиотикорезистентности.

### Список использованной литературы

ESAC (2010) Surveillance of antimicrobial consumption in Europe (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>).

Jenkins S.G., Farrell D.J. (2009) Increase in Pneumococcus Macrolide Resistance, United States (<https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1187-t1>).

Получено 08.06.2018

4-25-АИГ-РЕЦ-0618

Информация предназначена для специалистов сферы здравоохранения

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

**1. Основным возбудителем внебольничных инфекций дыхательных путей является:**

- *Str. pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*

**2. В Украине доля резистентных к амоксициллину и амоксициллину/клавулановой кислоте штаммов *Str. pneumoniae*:**

- очень высокая
- высокая
- в целом низкая

**3. Амоксициллин:**

- обладает высокой природной активностью в отношении ключевых возбудителей ОРВИ
- характеризуется низким уровнем вторичной резистентности *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, отсутствием устойчивых штаммов *Str. pyogenes*
- имеет доказанную эффективность во многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и метаанализах
- характеризуется низкой токсичностью
- высокотоксичен
- является препаратом выбора при осложненных, рецидивирующих и хронических респираторных инфекциях в национальных и международных рекомендациях (амбулаторные пациенты)
- является препаратом выбора при неосложненных респираторных инфекциях в национальных и международных рекомендациях (амбулаторные пациенты)

**4. Амоксициллин/клавулановая кислота:**

- обладает высокой природной активностью в отношении ключевых возбудителей ОРВИ, активностью в отношении редких бактериальных возбудителей
- имеет доказанную эффективность во многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и метаанализах
- является препаратом выбора при осложненных, рецидивирующих и хронических респираторных инфекциях в национальных и международных рекомендациях (амбулаторные пациенты)
- является препаратом выбора при неосложненных респираторных инфекциях в национальных и международных рекомендациях (амбулаторные пациенты)

**5. В этиологии внебольничной пневмонии у детей в возрасте <5 лет наиболее значимую роль играют:**

- *Str. pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- хламидии
- микоплазмы

**6. Укажите признаки, наиболее характерные для типичной пневмонии:**

- чаще отмечается у детей в возрасте  $\leq 5$  лет
- чаще отмечается у детей в возрасте  $> 5$  лет
- тяжелое течение
- легкое течение
- лихорадка с токсикозом
- лихорадка без токсикоза
- укорочение звука при перкуссии
- наличие хрипов
- конъюнктивит
- лейкоцитоз
- уровень лейкоцитов нормальный
- уровень С-реактивного белка  $> 30-60$  мг/л
- уровень С-реактивного белка нормальный

**7. Укажите признаки, наиболее характерные для атипичной пневмонии:**

- чаще отмечается у детей в возрасте  $> 5$  лет
- чаще отмечается у детей в возрасте  $\leq 5$  лет
- легкое течение
- тяжелое течение
- лихорадка без токсикоза
- лихорадка с токсикозом
- мелкие асимметричные хрипы
- укорочение звука при перкуссии
- конъюнктивит
- уровень лейкоцитов нормальный
- лейкоцитоз
- уровень С-реактивного белка в норме
- уровень С-реактивного белка  $> 30-60$  мг/л

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

## КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_