



УДК 616.21-022.7+615.281+615.33]-053.2

АБАТУРОВ А.Е., ГЕРАСИМЕНКО О.Н.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины»

МЕСТО ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ И МАКРОЛИДОВ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье представлен обзор рекомендаций по лечению респираторных инфекций Американского общества специалистов по детской инфекционной патологии и Американского общества инфекционных болезней (2011), Британского торакального общества (2013) и отечественных (Протокол предоставления медицинской помощи детям по специальности «Детская пульмонология», 2005). Рассмотрен алгоритм эмпирического выбора антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций у детей в зависимости от этиологии и возраста. Показано, что амоксициллин по-прежнему остается стартовым препаратом в педиатрической амбулаторной практике для лечения острых бактериальных респираторных инфекций. Альтернативная терапия — пероральный амоксициллин/клавуланат; у детей с аллергией на амоксициллин — макролиды. Макролидные антибиотики (пероральные формы) следует назначать для лечения детей (прежде всего школьников и подростков) при острой респираторной инфекции, вызванной атипичными патогенами. При выборе лекарственного препарата предпочтение следует отдавать диспергируемым формам антибиотиков: Флемоксин Солютаб[®] (амоксициллина тригидрат), Флемоклав Солютаб[®] (амоксициллина тригидрат + клавулановая кислота), Вильпрафен[®] Солютаб (джозамицин).
Ключевые слова: острая респираторная инфекция, антибиотики, диспергируемая форма, дети.

Актуальность проблемы острых инфекционных заболеваний респираторного тракта (острых респираторных инфекций — ОРИ) в педиатрической практике сохраняется, несмотря на достижения науки и практики в этой области. И связано это не только с широким и повсеместным распространением данной патологии среди детей, но и с негативной тенденцией патоморфоза ОРИ к затяжному течению и развитию серьезных осложнений, особенно у детей раннего возраста, что является ведущей причиной смертности детей в развитых странах, в том числе и в Украине [1, 4, 5]. У взрослых, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, также среди причин смерти осложнения ОРИ занимают 3-е место [4].

В соответствии с данными литературы, во всем мире ежегодно насчитывается до 155 млн случаев пневмонии, наиболее серьезной ОРИ, у детей. В развитых странах заболеваемость пневмониями детей в возрасте до 5 лет составляет ~ 3–4 случая на 100 человек в год. В США частота госпитализации детей по поводу внебольничной пневмонии (ВП) наибольшая в возрастной группе младше 1 года (912,9

на 100 000 чел.), наименьшая — среди детей 13–18 лет (62,8 на 100 000 чел.). Ежегодно более 2 млн детей в возрасте до 5 лет умирают от пневмонии, что составляет ~ 20 % всех смертей у детей данной возрастной группы [2, 9].

Антибактериальная терапия составляет основу этиотропного лечения острой респираторной патологии бактериальной этиологии, прежде всего пневмоний, острых тонзиллофарингитов, острых отитов, синуситов и др.

Рациональное применение антибактериальных препаратов является приоритетным направлением медицины не только в нашей стране, но и во всем мире. Особенно эта проблема актуальна в педиатрии, так как высокие показатели заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей способствуют нередко неконтрольному и необоснованному назначению антибиотиков. Быстрая и точная идентификация возбудителя ОРИ позволяет

© Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

оптимизировать оказание помощи больным, назначить целенаправленную антимикробную терапию, использовать меньшее количество диагностических исследований, а у госпитализированных пациентов, возможно, сократить длительность пребывания в стационаре.

Согласно сообщению Комитета по инфекционным заболеваниям Американской педиатрической академии (Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics — AAP), рациональное применение антибиотиков для лечения инфекций верхних отделов дыхательных путей включает 3 основных принципа: установление точного диагноза, определение соотношения пользы и риска и выделение ситуаций, когда назначение антибиотиков может быть противопоказано [8].

При назначении стартовой терапии возбудитель в подавляющем большинстве случаев (если не во всех) неизвестен. Поэтому выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически.

Американское общество специалистов по детской инфекционной патологии (Pediatric Infectious Diseases Society, PIDS) и Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) в 2011 г. опубликовали рекомендации по ведению детей с внебольничной пневмонией [9]. В качестве метода оптимизации и улучшения практики использования антибиотиков рекомендовано эмпирическое назначение антибактериальных препаратов *узкого спектра* действия (например, аминопенициллинов или пенициллина) у детей с несложным течением внебольничной пневмонии. В соответствии с рекомендациями PIDS и IDSA, несмотря на то, что спектр действия амоксициллина шире, чем у пенициллина, именно он рекомендуется для пероральной терапии пневмонии, вызванной *S.pneumoniae*. Это объясняется лучшим всасыванием амоксициллина из желудочно-кишечного тракта, что ведет к созданию более высоких концентраций в плазме крови (и возможности лечения инфекций, вызванных менее чувствительными бактериями). Препарат характеризуется более длительным периодом полувыведения (что позволяет сократить частоту приемов внутрь), лучшими вкусовыми качествами и лучшей переносимостью у детей.

В соответствии с рекомендациями [2, 9] в амбулаторных условиях:

— у ранее здоровых и должным образом вакцинированных детей раннего и дошкольного возраста с нетяжелой ВП предположительно бактериальной этиологии **амоксициллин per os** следует использовать в качестве препарата первой линии. Амоксициллин проявляет высокую активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*, наиболее значимого инвазивного бактериального возбудителя; **альтернативная терапия — per os амоксициллин/клавуланат**. Предпочтительными антибиотиками для детей с аллергией на амоксициллин являются макролиды (значимая рекомендация; доказательства среднего уровня);

— **амоксициллин per os** следует использовать в качестве препарата первой линии у ранее здоровых и должным образом вакцинированных школьников и подростков с нетяжелой ВП для воздействия на *Streptococcus pneumoniae*, наиболее значимый инвазивный бактериальный возбудитель; альтернативная терапия — **per os амоксициллин/клавуланат**. При выборе лечения следует также учитывать **атипичные бактериальные патогены** (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.) (значимая рекомендация; доказательства среднего уровня);

— **макролидные** антибиотики (пероральные формы) следует назначать для лечения детей (прежде всего школьников и подростков) в амбулаторных условиях при выявлении признаков, характерных для ВП, вызванной **атипичными** патогенами. Предпочтительным является азитромицин и альтернативным — кларитромицин (малозначимая рекомендация; доказательства среднего уровня).

Решение считать пациента не отвечающим на лечение бактериальной или вирусной ВП принимается с учетом врачебной интерпретации клинического течения заболевания и иногда — лабораторных данных. В целом врач расценивает больного как не отвечающего на лечение при отсутствии улучшения в течение 48–72 ч от начала терапии или при значительном ухудшении в любое время после начала лечения.

Британское торакальное общество (BTS) опубликовало в 2013 году в журнале *Thorax* рекомендации по ведению ВП у детей [6]. Данные рекомендаций свидетельствуют о чрезмерной зависимости от исследований в диагностике пневмонии и недостаточном использовании пероральных антибиотиков, особенно амоксициллина.

В соответствии с рекомендациями BTS препаратом выбора является **пероральный амоксициллин** для детей с предполагаемой бактериальной ВП, которая не имеет клинических, лабораторных или рентгенографических свидетельств, отличающих бактериальную ВП от атипичной ВП; **альтернатива: пероральный амоксициллин/клавуланат**. Макролид может быть добавлен к β -лактамам антибиотикам для эмпирической терапии [6].

В то же время имеется немного зарубежных, а тем более отечественных проспективных или сравнительных исследований, в которых проводилась бы оценка применения препаратов узкого спектра действия в сравнении с часто используемыми препаратами широкого спектра действия в лечении детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией.

Так, в материалах рекомендаций PIDS и IDSA отмечено, что ни один из пероральных цефалоспоринов в дозах, которые изучены у детей, не обеспечивает активности в очаге инфекции, сопоставимой с таковой при использовании высоких доз амоксициллина. Большинство цефалоспоринов II–III поколений проявляют высокую активность только в отношении 60–70 % штаммов пневмококков [9].

М.А. Queen и соавт. [7] проводили оценку результатов лечения 492 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении и обследовании в 4 детских стационарах в 2010 г. с диагнозом «внебольничная пневмония» (42 % составили дети в возрасте от 2 месяцев до 2 лет, 56 % — в возрасте от 2 до 12 лет и только 2 % детей были старше 12 лет). Исследователи заключают, что применение в качестве стартовой терапии антибиотиков узкого спектра действия (ампициллина, пенициллина или амоксициллина/клавуланата) для лечения внебольничной пневмонии у детей не уступает по эффективности использованию препаратов широкого спектра.

Согласно Протоколу предоставления медпомощи детям по специальности «Детская пульмонология» (приказ от 13.01.2005 № 18 Министерства здравоохранения Украины) [3] основные группы антибиотиков, которые могут быть использованы (в ранжированной последовательности) для лечения пневмоний у детей, — это полусинтетические пенициллины; полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой; цефалоспорины; макролиды и др.

В соответствии с отечественными рекомендациями для стартовой эмпирической терапии среднего и среднетяжелого течения острой пневмонии у детей рекомендуется следующая схема: бета-лактамы антибиотиков (пенициллины; пенициллины, защищенные клавулановой кислотой; цефалоспорины или карбапенемы) плюс макролиды [3].

Таким образом, пенициллины и полусинтетические пенициллины по-прежнему остаются препаратами выбора стартовой терапии в педиатрической амбулаторной практике для лечения внебольничных пневмоний, острых инфекций лор-органов, бактериального бронхита, синусита и других заболеваний, вызванных основными возбудителями (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и др.); альтернатива: пероральный амоксициллин/клавуланат.

Предпочтительными антибиотиками для детей с аллергией на амоксициллин являются макролиды.

Макролидные антибиотики (пероральные формы) следует назначать для лечения детей (прежде всего школьников и подростков) в амбулаторных условиях при выявлении признаков, характерных для ОРИ, вызванной атипичными патогенами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.).

В Украине широко используются диспергируемые формы амоксициллина Флемоксин Соллютаб® (амоксициллина тригидрат) и Флемоклав Соллютаб® (амоксициллина тригидрат + клавулановая кислота) и антибиотик из группы полусинтетических 16-членных макролидов Вильпрафен® Соллютаб (джозамицин). Диспергируемые формы рекомендованы экспертами ВОЗ и включены в Перечень лекарственных препаратов первой необходимости (WHO Essential Medicines, 2007–2011) [10].

Отличие диспергируемых форм антибиотиков солютаб от традиционных лекарственных препаратов основано на 7 инновационных технологиях.

— Для производства антибиотиков солютаб используются субстанции высокого качества, соответствующие стандартам Европейской Фармакопеи.

— Запатентованная технология гранулирования: действующее вещество заключено в кислотоустойчивые гранулы, из которых формируется таблетка. Только под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка солютаб начинает распадаться на гранулы.

— Полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке (в «окне абсорбции») — антибиотик высвобождается только в зоне максимального всасывания. Существенно уменьшается раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника и не угнетается жизнедеятельность нормальной микрофлоры кишечника.

— Технология контролируемого высвобождения активного вещества. Воздействие активного вещества на вкусовые рецепторы в полости рта исключается, что снижает неприятные ощущения от приема лекарства у больного и повышает готовность пациентов лечиться.

— Минимальное количество наполнителя. В качестве наполнителей сахар и глютен не используются, поэтому антибиотики солютаб подходят взрослым и детям, а также пациентам с сахарным диабетом или глютеновой энтеропатией.

— Технология контролируемого распада солютаб: таблетка быстро распадается на гранулы, без выделения газа. Визуальный контроль растворения гарантирует подлинность и уверенность в качестве препарата.

— Качество ароматизаторов, входящих в состав таблеток солютаб, соответствует требованиям Европейской Фармакопеи. Таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде, при этом образуется суспензия с приятным вкусом.

Независимо от выбранного способа приема фармакокинетические свойства и клиническая эффективность лекарственного препарата в форме диспергируемых таблеток остаются неизменными.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Значение бактериальных лизатов в профилактике острых респираторных инфекций у детей // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 5(48). — С. 83–88.
2. Лечение внебольничных пневмоний у детей старше 3 месяцев. Рекомендации Общества педиатрических инфекций и Общества инфекционистов Америки // *Болезни и антибиотики*. — 2011. — № 2 (05) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/24910>
3. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=3658>
4. Юлиш Е.И. Макролиды в лечении заболеваний органов дыхания у детей, вызванных вне- и внутрилеточными микроорганизмами // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 4 (55). — С. 63–67.
5. Юлиш Е.И. Диспергируемая лекарственная форма амоксициллина в лечении нетяжелых внебольничных пневмоний у де-

тей / Юлиш Е.И., Балычевцева И.В., Гадецкая С.Г. // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 2. — С. 59-62.

6. Bowen S.-J.M., Thomson A.H. *British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: a review of 3 years of data* // *Thorax*. — 2013. — 68. — 682-683. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203026.

7. Queen M.A., Myers A.L., Hall M. et al. *Comparative Effectiveness of Empiric Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia* // *Pediatrics*. — 2014. — 133(1). — e23-9. doi: 10.1542/peds.2013-1773.

8. Hersh A.L., Jackson M.A., Hicks L.A. *Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics*. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases // *Pediatrics*. — 2013. — 132(6). — 1146-54. doi: 10.1542/peds.2013-3260.

9. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America* / J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah, B. Alverson [et al]. *Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America* // *Clin. Infect. Dis.* — 2011 Oct. — 53(7). — e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.

10. *WHO Model List of Essential Medicines for Children 3rd list (March 2011)*. — Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf?ua=1

Получено 20.09.14 ■

Абатуров О.Є., Герасименко О.М.
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

МІСЦЕ НАПІВСИНТЕТИЧНИХ ПЕНІЦИЛІНІВ ТА МАКРОЛІДІВ В АНТИБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті наведено огляд рекомендацій з лікування респіраторних інфекцій Американського товариства фахівців із дитячої інфекційної патології та Американського товариства інфекційних хвороб (2011), Британського торакального товариства (2013) та вітчизняних (Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія», 2005). Розглянуто алгоритм емпіричного вибору антибіотиків при лікуванні гострих респіраторних інфекцій у дітей залежно від етіології та віку. Показано, що амоксицилін, як і раніше, залишається стартовим препаратом в педіатричній амбулаторній практиці для лікування гострих бактеріальних респіраторних інфекцій. Альтернативна терапія — пероральний амоксицилін/клавуланат; у дітей з алергією на амоксицилін — макроліди. Макролідні антибіотики (пероральні форми) слід призначати для лікування дітей (насамперед школярів та підлітків) при гострій респіраторній інфекції, викликаній атипичними патогенами. При виборі лікарського препарату перевагу слід віддавати диспергованим формам антибіотиків: Флемоксин Солютаб® (амоксициліну тригідрат), Флемоклав Солютаб® (амоксициліну тригідрат + клавуланова кислота), Вільпрафен® Солютаб (джозаміцин).

Ключові слова: гостра респіраторна інфекція, антибіотики, диспергована форма, діти.

Abaturov A.Ye., Gerasimenko O.N.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

PLACE OF SEMISYNTHETIC PENICILLINS AND MACROLIDES IN ANTIBIOTIC THERAPY FOR RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Summary. The paper presents an overview of the guidelines for the treatment of respiratory infections by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America (2011), the British Thoracic Society (2013) and national ones (Protocol for providing medical care to children in «pediatric pulmonology» specialty, 2005). An algorithm for the empirical antibiotic choice in the treatment of acute respiratory infections in children, depending on the etiology and age is considered. It is shown that amoxicillin is still the agent of choice in pediatric outpatient practice for the treatment of acute bacterial respiratory infections. Alternative therapy — oral amoxicillin clavulanate; in children with allergy to amoxicillin — macrolides. Macrolide antibiotics (oral form) should be prescribed for the treatment of children (primarily schoolchildren and adolescents) with acute respiratory infection caused by atypical pathogens. When choosing a drug, dispersible forms of antibiotics should be preferred: Flemoxin Solutab® (amoxicillin trihydrate), Flemoclav Solutab® (amoxicillin trihydrate + clavulanic acid), Wilprafen® Solutab (josamycin).

Key words: acute respiratory infection, antibiotics, dispersible form, children.