

Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата в терапии острых инфекций дыхательных путей и лор-органов у детей

Э.Э. Локшина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
elokshina@yandex.ru

Аннотация

На протяжении последних десятилетий в мире отмечается значительный рост резистентности бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам. Основными возбудителями инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в России являются пневмококк и гемофильная палочка. В настоящее время проблема рациональной и эффективной терапии бактериальных инфекций дыхательных путей остается нерешенной. Появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата открывает дополнительные возможности в терапии респираторных заболеваний у детей с факторами риска лекарственно-устойчивых возбудителей.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, инфекции дыхательных путей и лор-органов, дети, антибактериальная терапия, ингибиторозащищенные аминопенициллины, высокодозная форма амоксициллина/клавуланата.

Для цитирования: Локшина Э.Э. Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата в терапии острых инфекций дыхательных путей и лор-органов у детей. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 12–16. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00027

New high-dose amoxicillin with clavulanate in therapy of acute respiratory and ENT infections in children

Evelina E. Lokshina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
elokshina@yandex.ru

Abstract

A significant growth of bacterial resistance to antimicrobial agents has been reported globally over the past decades. Pneumococcus and Haemophilus influenzae are the major respiratory and ENT pathogens among children in the Russian Federation. To date, the problem of rational and effective bacterial respiratory tract infections therapy remains unsettled. The emergence of the new high-dose amoxicillin with clavulanate provides additional opportunities for respiratory disease therapy in children with risk factors for drug-resistant pathogens.

Key words: antimicrobial resistance, respiratory and ENT infections, children, antibacterial therapy, inhibitor-protected aminopenicillins, high-dose amoxicillin with clavulanate.

For citation: Lokshina E.E. New high-dose amoxicillin with clavulanate in therapy of acute respiratory and ENT infections in children. Clinical review for general practice. 2021; 1: 12–16. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00027

Уровень респираторной заболеваемости в нашей стране сохраняется высоким на протяжении многих лет, при этом дети болеют в 4 раза чаще взрослых. Поэтому острые респираторные заболевания (инфекции дыхательных путей и лор-органов) у детей являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике. Острые респираторные заболевания чаще вызываются вирусами, однако в 6–8% случаев могут быть обусловлены бактериальными агентами [1]. Только бактериальные инфекции дыхательных путей (ИДП) и лор-органов требуют назначения антибактериальных препаратов, к ним относят острый бактериальный риносинусит, ост-

рый средний отит, острый тонзиллофарингит, эпиглоттит и внебольничную пневмонию.

Наиболее значимыми этиологическими факторами развития бактериального инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях являются пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), гемолитические стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes* и *viridans*), *Moraxella catarrhalis*, микопlasма пневмонии, хламидофила пневмонии и некоторые другие.

В последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, прослеживается негативная тенденция, связанная с ростом устойчивости микроорганиз-

мов к антимикробным препаратам (АМП). Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов и увеличивают стоимость лечения [2–4]. Кроме того, медицинское сообщество крайне настораживает широкое использование антибактериальных препаратов при COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения и ряда международных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибиотики как амбулаторно, так и в стационаре, при этом бактериальную суперинфекцию выявляют только у 3,5–8,0% пациентов [5, 6]. В России более 90% пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях получают антибактериальную терапию [7]. Поэтому в ближайшем будущем можно ожидать значительный рост антибиотикорезистентности со всеми вытекающими последствиями.

В целом за последние 10–15 лет произошли существенные изменения в наших представлениях о резистентности к антимикробным препаратам наиболее значимых бактериальных возбудителей острых инфекций дыхательных путей.

Согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMRmap (map.antibiotic.ru), пневмококк является наиболее клинически значимым возбудителем ИДП и лор-органов, в отношении которого должна проводиться максимально эффективная антибактериальная терапия. При этом выявлено существенное снижение чувствительности пневмококков к макролидам, появление и распространение штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину и цефтриаксону изолятов [8–10].

За период 2016–2018 гг. отмечены существенные изменения в антибиотикорезистентности пневмококков, выделенных в педиатрической популяции пациентов, по сравнению с более ранними периодами. Так, выросли показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину: в среднем по РФ частота умереннорезистентных штаммов составляет около 25%, а резистентных – почти 7%. Распространение пенициллинорезистентных пневмококков сопровождается увеличением числа изолятов, нечувствительных к некоторым парентеральным цефалоспорином III поколения (12,7% – умереннорезистентных и 5,7% – резистентных штаммов). Частота резистентности пневмококка к макролидам по РФ превысила 25% [9, 10].

По данным международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в ходе которого были протестированы 279 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в период 2014–2016 гг., уровень нечувствительности к пенициллину составил 33%, к макролидам были устойчивы 31,2% штаммов. Важно отме-

тить, что подавляющее большинство выделенных штаммов пневмококка (95%) были чувствительны к амоксициллину/клавуланату [11].

Похожие данные получены при определении чувствительности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при назофарингеальном носительстве у здоровых детей в Москве за период 2013–2017 гг. (n=403): нечувствительными к пенициллину были 35,7% изолятов (из них 2,7% – высокорезистентны); при этом амоксициллин/клавуланат сохранял активность в отношении 97,3% выделенных штаммов пневмококков [12].

По данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n=324), выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к цефтриаксону – 89,9%, к амоксициллину/клавуланату – 89,8%, к азитромицину – 64,8% [13].

По данным международного исследования SOAR (период 2014–2016 гг.), были протестированы 279 штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов в РФ. Нечувствительными к амоксициллину были 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов. Чувствительными к амоксициллину/клавуланату оказались более 97,5% изолятов гемофильной палочки [11]. По данным SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, из 267 протестированных изолятов *H. influenzae*, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией в Восточной Европе, чувствительным к ампициллину были 85% штаммов, а амоксициллин/клавуланат и цефтриаксон были активны в отношении 99,3% и 100% штаммов соответственно [13].

Таким образом, в настоящее время в РФ сохраняются негативные тенденции, связанные с увеличением числа лактамазапродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам (15–20%), ростом резистентности пневмококков к макролидам (25–30%), распространением штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину (>30%), а также в некоторых регионах – изолятов пневмококка со сниженной чувствительностью к некоторым парентеральным цефалоспорином III поколения. При этом важно отметить, что проблема роста резистентности пневмококка и гемофильной палочки к незащищенным аминопенициллинам наблюдается на протяжении уже двух десятилетий во всем мире [13–16]. Поэтому появляется необходимость пересмотра основных подходов к назначению АМП при бактериальных ИДП и лор-органов.

В нашей стране в качестве стартовой терапии большинства бактериальных ИДП и лор-органов применяется амоксициллин в случаях их нетяжелого течения и при отсутствии факторов риска инфекции, вызван-

ной антибиотикорезистентными возбудителями. В настоящее время выделяют следующие факторы риска: прием антибиотиков и/или госпитализация в течение последних 3 мес; посещение детских дошкольных учреждений (ДДУ); контакт с детьми, посещающими ДДУ; проживание в интернатах, детских домах, учреждениях длительного ухода; наличие коморбидных заболеваний, недавние путешествия и другие [17].

При наличии таких факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином применяют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину). Амоксициллин/клавуланат, в отличие от амоксициллина, сохраняет свою активность в отношении штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы [18]. Традиционные режимы дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину) обладают «пограничной» активностью в отношении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину [18].

При этом необходимо отметить, что риск селекции резистентных штаммов возрастает при использовании субоптимальных доз антибактериальных препаратов, недостаточных для надежной эрадикации возбудителя [19]. Соответственно, для обеспечения максимальной «экологической» безопасности терапии необходимо использовать высокоэффективные антибиотики в дольво высоко дозах [20].

Поэтому при выделении при бактериологическом исследовании устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка, при проживании в интернатах, детских домах, учреждениях круглосуточного пребывания, при иммуносупрессивных заболеваниях/состояниях, хронических заболеваниях органов дыхания, неэффективности стартовой антибактериальной терапии амоксициллином и некоторых других клинических ситуациях адекватную эффективность могут обеспечить только амоксициллин или амоксициллин/клавуланат в высокой дозе (90 мг/кг/сут по амоксициллину) [21–23]. Убедительно доказано, что благоприятный профиль безопасности и низкая токсичность дает возможность безопасного использования высоких доз амоксициллина/клавуланата у детей с инфекциями дыхательных путей и лор-органов [24]. Кроме того, так называемая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата, обладая высокой клинической и микробиологической эффективностью, минимизирует риски развития антибиотикорезистентности [21].

Недавно в РФ появилась новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав®, Сандоз д.д., Словения; регистрационный номер ЛП-006516 от

16.10.2020) с соотношением компонентов 14:1 для детей старше 3 мес, которая выпускается в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (5 мл готовой суспензии содержит 600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавулановой кислоты) [25]. Наличие высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволяет назначать дозу 90 мг/кг/сут по амоксициллину без превышения максимальной рекомендованной дозы клавулановой кислоты (6,4 мг/кг/сут). При этом доза 6,4 мг/кг клавуланата в сутки достаточна для ингибирования β-лактамаз, не вызывает увеличения риска нежелательных лекарственных реакций (диареи и гепатотоксичности) при удобном 2-кратном приеме.

Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата предназначена для кратковременного лечения (не более 14 дней без пересмотра клинической ситуации) у детей бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами. Показаниями являются: инфекции верхних дыхательных путей, в том числе острый средний отит, персистирующий и рецидивирующий отит, тонзиллофарингит, синусит; инфекции нижних дыхательных путей (например, долевая пневмония и бронхопневмония), инфекции кожи и мягких тканей. Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав®) в соотношении 14:1 также показана для лечения смешанных инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазу и чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. При необходимости возможно применение высокодозной формы амоксициллина/клавуланата (90 мг/кг/сут по амоксициллину) в рамках «ступенчатой» терапии в стационаре: сначала внутривенное введение препарата, затем переход на пероральную форму [25].

Таким образом, учитывая современные негативные тенденции роста антибиотикорезистентности в РФ, распространение умеренно резистентных и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* и увеличение β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам, появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволит обеспечить высокую эффективность антибактериальной терапии у детей старше 3 мес с инфекциями дыхательных путей и лор-органов, а также минимизировать риск селекции антибиотикорезистентности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М., 2019. [Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniia u detei*. M., 2019 (in Russian).]
2. ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень. 13.10.2020. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance [VOZ. *Ustoichivost' k protivomikrobnym preparatam*. Informatsionnyi biulleten'. 13.10.2020. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance (in Russian).]
3. ВОЗ. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру. www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/ru/ [VOZ. *Novye dannye svideteľstvuiut o roste ustoichivosti k protivomikrobnym preparatam po vsemu miru*. www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/ru/ (in Russian).]
4. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017; 26 (5): 6–9. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Antibiotikorezistentnost': argumenty i fakty*. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2017; 26 (5): 6–9 (in Russian).]
5. *Clinical management of COVID-19 Interim Guidance – May 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19
6. Nori P, Cowman K, Chen V et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42 (1): 84–8. DOI: 10.1017/ice.2020.368
7. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Совместное обращение к врачебному сообществу России. *Русский медицинский журнал*; 17.10.2020. www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiej-covid-19 [Maleev V.V., Zaitsev A.A., Iakovlev S.V. et al. *O primeneniі antibakterial'noi terapii u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. Soumestnoe obrashchenie k vrachebnomu soobshchestvu Rossii*. *Russkii meditsinskii zhurnal*; 17.10.2020. www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiej-covid-19 (in Russian).]
8. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (1): 7–12. [Baranov A.A., Namazova L.S., Tatochenko V.K. *Pnevmonokkovaia infektsiia i sviazannye s nei zabolevaniia – ser'eznaia problema sovremennogo zdravookhraneniia*. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2008; 5 (1): 7–12 (in Russian).]
9. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 9 (II): 78–83. [Stetsiuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. *Antibiotikorezistentnost' osnovnykh vozбудitelei LOR-zabolevanii*. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 9 (II): 78–83 (in Russian).]
10. Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3 (2): 105–11. [Andreeva I.V., Stetsiuk O.U., Egorova O.A. *Infektsii dykhatel'nykh putei v pediatricheskoj praktike: slozhnye otvety na prosteie voprosy*. *RMZh. Mat' i ditia*. 2020; 3 (2): 105–11 (in Russian).]
11. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (Suppl. 5): v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
12. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94 (4): 385–90. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010
13. Sader HS, Flamm RK, Streit JM et al. Antimicrobial activity of cef-taroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis* 2018; 77: 82–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004
14. Tomic V, Dowdzicky MJ. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004–2008). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13 (52). DOI: 10.1186/s12941-014-0052-2
15. Wang X, Cong Z, Huang W et al. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in Shanghai, China. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (8): 2135–41. DOI: 10.1002/ppul.24877
16. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2019. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf
17. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 10–14. [Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 10–15 (in Russian).]
18. Свистушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (3): 176–90. [Svistushkin V.M., Andreeva I.V., Stetsiuk O.U. *Obzor sovremennykh rekomendatsii po taktike vedeniia patsientov s ostrym bakterial'nym rinosinusitom v pediatricheskoj praktike*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapiia*. 2012; 14 (3): 176–90 (in Russian).]
19. Жаркова Л.П., Стецюк О.У., Андреева И.В. и др. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике. *Фарматека*. 2011; 4: 8–16. [Zharkova L.P., Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. et al. *Sovremennye tendentsii primeneniia zashchishchennykh aminopenitsillinov dlia lecheniia infektsii respiratornogo trakta v ambulatornoj praktike*. *Farmateka*. 2011; 4: 8–16 (in Russian).]
20. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (1): 10–6. DOI: 10.3201/eid0901.020172
21. Craig WA. Overview of newer antimicrobial formulations for overcoming pneumococcal resistance. *Am J Med* 2004; 117 Suppl 3A: 16S–22S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.004
22. Клинические рекомендации. Острый синусит. Минздрав РФ. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR313%20Ostryj%20sinusit> [Klinicheskie rekomendatsii. *Ostryi sinusit*. Minzdrav RF. *Natsional'naiia meditsinskaiia assotsiatsiia otorinolaringologov*. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR313%20Ostryj%20sinusit> (in Russian).]

23. Клинические рекомендации. Острый средний отит. Минздрав РФ. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20ootit.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi srednij otit. Minzdrav RF. Nacional'naiia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR314 Ostryj srednij otit.pdf> (in Russian).]
24. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. С., 2007. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Ed. L.S. Strachunskii, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. S., 2007 (in Russian).]
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амоксиклав (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 600 мг+42,9 мг/5 мл). Производитель – Сандоз д.д., номер регистрационного удостоверения ЛП-006516-161020. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Amoksiklav (poroshok dlia prigotovleniia suspensii dlia priema vnutr' 600 mg 42,9 mg/5 ml). Proizvoditel – Sandoz d.d., nomer registratsionnogo udostovereniia LP-006516-161020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Локшина Эвелина Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент, проф. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: elokshina@yandex.ru
Evelina E. Lokshina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: elokshina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.02.2021