

Аугментин ES в педиатрической практике — новая скрипка в оркестре антибиотикотерапии

В 1999 году ученый с мировым именем в области антимикробной химиотерапии, член-корреспондент РАМН Л.С. Страчунский в своей статье «Проблемы антибактериальной терапии у детей» среди других не менее актуальных проблем поднял вопрос «недооцененных» препаратов в России. «Речь идет в первую очередь об амоксициллине и амоксициллине/клавуланате. Именно эти препараты, особенно амоксициллин, составляют основу антибактериальной терапии у детей в мире. В то же время, несмотря на разъяснительную работу, в амбулаторных условиях применяется гентамицин, линкомицин, оксациллин и др.», — писал профессор. С тех пор ситуация коренным образом изменилась. И амоксициллин, и амоксициллин/клавуланат пользуются заслуженной популярностью у педиатров России и нашей страны. И сейчас в их арсенале появилась новая высокодозовая форма амоксициллина/клавуланата, разработанная фармацевтической компанией «ГлаксосмитКляйн» специально для применения в педиатрической практике, — Аугментин ES.

В течение этого года во многих областных центрах проходят научно-практические конференции, в ходе которых рассматриваются проблемные вопросы диагностики и лечения соматических заболеваний в детском возрасте. Среди них и вопросы рациональной антибиотикотерапии. О новых возможностях, которые открывает перед практикующими врачами новая форма оригинального амоксициллина/клавуланата — Аугментин ES, его доказательной базе, особенностях применения рассказывают ведущие украинские специалисты.

Член-корреспондент АМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Виталий Григорьевич Майданник рассказал о том, почему возникла необходимость создания Аугментин ES и какие новые возможности дает эта лекарственная форма.



— В зависимости от особенностей фармакодинамики и фармакокинетики все антибиотики можно условно разделить на две группы — с концентрация-зависимой и время-зависимой противомикробной активностью. У первой группы (аминогликозиды, фторхинолоны, некоторые макролиды и азалиды) эффективность определяется соотношением между пиковой концентрацией антибиотика (C_{max}) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК). То есть чем выше максимальная концентрация — тем выше активность антибиотика в отношении чувствительных возбудителей.

Для второй группы (β -лактамы, некоторые макролиды) характерна зависимость эффективности от времени, в течение которого концентрация препарата в сыворотке крови превышает МПК, ($T > MPK$).

Установлено, что для β -лактамов существует предел «эффективных» значений $T > MPK$ — 40% интервала дозирования. Если показатель $T > MPK$ меньше указанных цифр, отмечается значительное снижение антимикробного эффекта.

Обеспечить оптимальные значения $T > MPK$ можно за счет:

- уменьшения интервала дозирования (более частое введение);
- повышения (до известного предела) вводимой дозы;
- выбора режима дозирования, обеспечивающего постоянное поступление антибиотика, что на практике возможно при использовании длительной внутривенной инфузии.

Так третий вариант очень сложно реализовать в рутинной педиатрической практике, рассмотрим первые две возможности повышения эффективности амоксициллина/клавуланата.

При увеличении кратности дозирования препарата в сутки до 3 раз встает вопрос не только приверженности пациентов к лечению, но и роста антибиотикорезистентности возбудителей (Вах Р., 2007). Известно, что появление устойчивых штаммов происходит в периоды субоптимальной концентрации антибиотика, когда концентрация ниже минимально подавляющей для данного

микроорганизма («окно возможного развития устойчивости»). При применении антибиотика 2 раза в день таких потенциальных периодов насчитывается по 2 для каждых суток лечения, а в случае использования препарата 3 раза в день — по три. Таким образом, применение оригинального амоксициллина/клавуланата 2 раза в день (такой способ стал возможен благодаря изменению соотношения компонентов с 4:1 на 7:1) в сочетании с высокими показателями микробиологической активности амоксициллина/клавуланата позволяют избежать нарастания резистентности и сохранять высокую эффективность Аугментин ES столь длительное время.

Повышение дозы β -лактамов антибиотика, если это возможно с точки зрения профиля безопасности, позволяет решить сразу две задачи. Первая: повышение дозы позволяет увеличить время, в течение которого концентрация антибиотика будет выше МПК, то есть удлинить период активности антибиотика. Вторая: повышение концентрации позволяет сохранить достаточный период активности антибиотика ($T > MPK > 40\%$) даже в отношении резистентных штаммов возбудителей, у которых МПК выше (например, пневмококка). Так, американские эксперты в последнее время рекомендуют назначать детям амоксициллин из расчета не 30-40 мг/кг в сутки, как это было принято раньше, а 90-100 мг/кг, что обеспечивает более выраженный терапевтический эффект и в то же время уменьшает риск формирования антибиотикорезистентности (Diagnosis and Management of Acute Otitis Media, Clinical Practice Guideline, American Academy of Pediatrics, Pediatrics Vol.113 №5 May 2004).

Специально для применения в педиатрической практике была создана высокодозовая форма амоксициллина/клавуланата с приемом 2 раза в сутки — Аугментин ES (extra-strength), позволяющая повысить эффективность антибиотикотерапии без ущерба для ее безопасности. Аугментин ES представляет собой порошок для приготовления суспензии, в 5 мл которой содержится 600 мг амоксициллина тригидрата и 42,9 мг клавулановой кислоты в виде калиевой соли. Таким образом, соотношение амоксициллина/клавулановой кислоты в этом препарате составляет 14:1, что наряду с высокой эффективностью обеспечивает хороший профиль безопасности. Дозируется эта форма 90/6,4 мг/кг/сут.

Аугментин ES, в тех случаях когда необходимо назначение амоксициллина в дозе 90 мг/кг в сутки, нельзя заменить другой формой суспензии Аугментин ES, так как на такое же количество амоксициллина в них приходится большая доза клавулановой кислоты, что может отразиться на переносимости препарата.

В исследовании G.W. Bottenfield et al. (1998) была изучена безопасность и переносимость Аугментин ES, который назначали детям в дозе 90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема при остром среднем отите (ОСО), вызванном антибиотикорезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*. По сравнению с традиционной формой препарата амоксициллина/клавуланата, который применяли в дозе 45/6,4 мг/кг/сут, не было выявлено каких-либо различий в частоте и структуре нежелательных реакций. Хотя доза амоксициллина была увеличена вдвое,

количество клавулановой кислоты осталось прежним, что объясняет сравнимую частоту диареи при назначении высокой и стандартной дозировки препарата.

При каких заболеваниях рекомендуется применять Аугментин ES? Как и для других форм Аугментин ES одним из наиболее распространенных показаний для назначения Аугментин ES является внебольничная пневмония. Клиническая и микробиологическая эффективность амоксициллина/клавуланата при внебольничной пневмонии, по данным многочисленных исследований, превышает 90% (Klein M., 1995, Ball P. et al., 1999). По моему мнению, Аугментин ES является препаратом выбора при внебольничной пневмонии любой степени тяжести, и особенно в тех случаях, когда существует вероятность наличия устойчивых штаммов возбудителей, например если ребенок ранее получал природные пенициллины, амоксициллин, ампициллин.

Об основных принципах ведения детей с ОСО и месте Аугментин ES в схемах лечения этой патологии рассказал **главный детский отоларинголог ГУЗ Львовской областной государственной администрации Федор Богданович Юрочко.**

— Острый средний отит является одной из важнейших неразрешенных проблем детской оториноларингологии. Трудности у врачей может вызывать как диагностика, так и лечение данного заболевания.

В связи с этим не лишним будет напомнить основные диагностические критерии ОСО:

- наличие выпота в среднем ухе (как минимум одного из следующих симптомов при отоскопии: видимый выпот/жидкость, изменение светового рефлекса, тусклая барабанная перепонка, выпячивание барабанной перепонки);
- воспаление барабанной перепонки (средней степени или выраженное);
- как минимум один специфический клинический симптом (оталгия, нарушение слуха, перфорация барабанной перепонки);
- как минимум один неспецифический клинический симптом (лихорадка, беспокойство, ухудшение аппетита, сонливость, рвота, диарея).

При подозрении на ОСО следует проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями и состояниями, как фурункул наружного слухового прохода, мiringит, секреторный отит, гиперемия барабанной перепонки при крике, плаче, кашле, иррадиирующая оталгия (при патологии глотки, невралгии V, VII, IX, X черепно-мозговых нервов, в период прорезывания зубов).

В большинстве случаев с лечением ОСО может справиться педиатр. К оториноларингологу следует направлять пациента при наличии таких факторов: длительно сохраняющиеся лихорадка и оталгия, нарушения сна в течение 2 и более ночей, тяжелое общее состояние ребенка, сглаженность ушной раковины, оттопыривание ушной раковины, болезненность при перкусии сосцевидного отростка, выраженные изменения в общем анализе крови.

Один из наиболее спорных вопросов в ведении пациентов с ОСО — назначать или не назначать антибиотики? В последние годы отмечается тенденция к ограничению применения антибиотиков при

ОСО и рациональному их использованию. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей в большинстве случаев неосложненного ОСО у детей рекомендуется динамическое наблюдение за пациентом без применения антибактериальных препаратов, но с обязательным учетом возраста, состояния ребенка и возможностей его мониторинга. Так, у детей до 6 мес антибактериальная терапия рекомендуется во всех случаях, как при установленном ОСО (острое начало + признаки наличия секрета в среднем ухе + признаки воспаления в среднем ухе), так и при сомнительном диагнозе. В возрастной группе от 6 мес до 2 лет антибиотики следует назначать при подтвержденном диагнозе ОСО или при тяжелом общем состоянии ребенка (фебрильная лихорадка, выраженная оталгия), в остальных случаях рекомендуется наблюдение. У детей старше 2 лет назначение антибиотика целесообразно только при точно установленном диагнозе ОСО и тяжелом течении заболевания.

Антибактериальным препаратом выбора при ОСО является амоксициллин, который обладает высокой активностью в отношении пневмококка — основного возбудителя бактериального отита. Кроме того, амоксициллин характеризуется хорошими фармакокинетическими параметрами, имеет серьезную доказательную базу эффективности и безопасности. Что касается дозирования амоксициллина, то согласно современным представлениям доза этого антибиотика в педиатрической практике должна быть повышена до 80-90 мг/кг/сут в связи с ростом резистентности возбудителей, и в первую очередь пневмококка.

В ряде случаев, когда риск неэффективности антибиотикотерапии выше, в том числе вследствие антибиотикорезистентности микроорганизмов, препаратом первого выбора является не амоксициллин, а амоксициллин/клавуланат (оптимально — Аугментин ES). К таким клиническим ситуациям относят: пребывание ребенка в детском коллективе, возраст до 2 лет, прием антибактериальных препаратов в последние 3 месяца, неэффективное лечение антибиотиками в анамнезе, развитие ОСО в зимние месяцы, системные заболевания, иммунодефицитные состояния, врожденные пороки развития. Аугментин ES в таких случаях позволяет решить вопрос преодоления антибиотикорезистентности всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей и ОСО — *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, основным механизмом развития устойчивости которых является выработка β -лактамаз (за счет клавулановой кислоты) и *S. pneumoniae*, причиной резистентности которого к β -лактамам является модификация пенициллинсвязывающего белка (за счет повышения дозы амоксициллина с 40-45 мг/кг/сут до 80-90 мг/кг/сут). По данным некоторых авторов (R. Dagan et al., 2001; A. Noberman et al., 2005), частота эрадикации штаммов пневмококка, нечувствительных *in vitro* к пенициллину, при применении Аугментин ES достигает 90-94%.

Длительность антибиотикотерапии (в том числе и Аугментин ES) при ОСО у детей до 6 лет или при тяжелом течении заболевания должна составлять 10 дней, у детей старше 6 лет при легком/среднетяжелом течении — 5-7 дней.

Таким образом, с появлением на рынке Украины новой формы Аугментин ES практикующие врачи теперь имеют препарат, дающий максимальные возможности для эмпирической терапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. При сохранении хорошего профиля безопасности Аугментин ES активен не только в отношении основных респираторных патогенов, но и в отношении штаммов, которые нечувствительны к более низким дозам амоксициллина/клавуланата и к незащищенным аминопенициллинам.

Подготовила **Наталья Мищенко**

AGMT/10/UA 06.04.2010/3355
Подготовлено при поддержке
«ГлаксосмитКляйн»
Фармасьюткалс Украина.

