

Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей

Совершенствование терапевтической тактики при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей является актуальной и далеко не решенной проблемой. Это обусловлено широкой распространенностью респираторной патологии, сложностью получения адекватного материала для установления этиологии заболевания, определения чувствительности к антибиотикам основных пневмотропных возбудителей.

Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями, составляют группы риска по развитию бактериальных осложнений: пневмонии, бронхитов, формированию хронических воспалительных очагов бронхолегочной локализации. Заболеваемость бронхитами у детей раннего возраста колеблется от 15 до 50%. Частота бронхитов и их рецидивов существенно повышается у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями, особенно в экологически неблагоприятных регионах. По данным ВОЗ, в европейских странах пневмония является причиной смерти детей в возрасте до 5 лет в среднем в 12% случаев.

Распространенность острых пневмоний в России колеблется от 4 до 12 случаев на 1000 детского населения. Среди детей с острыми респираторными заболеваниями частота развития пневмоний составляет 1-2 на 100 детей, заболевших ОРВИ. Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей является важной как социальной, так и медицинской проблемой и одной из основных задач детского здравоохранения.

Формирование хронического воспаления в бронхолегочной системе у детей может происходить в результате неблагоприятного исхода острых пневмоний с развитием стойких морфологических изменений в легких в виде пневмоэктроза, деформации бронхов, бронхоэктазов, на основе врожденных пороков бронхов и легких, при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера) и другой наследственной патологии. Основным клиническим проявлением при всех хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях является хронический бронхит, протекающий с повторными обострениями воспаления (три-четыре раза в году), длящимися до двух-трех месяцев.

В последние годы отмечается увеличение количества хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний, нередко приводящих к инвалидизации детей и подростков, что может приводить к увеличению числа взрослых больных.

Антибиотикотерапия занимает одно из ведущих мест в комплексе лечебных мероприятий при бронхолегочных заболеваниях. Однако выбор антибиотика и пути его введения при заболеваниях у детей представляет для врачей до настоящего времени сложную задачу, несмотря на значительный арсенал антибиотиков, которыми располагает медицина. Важным является выбор адекватного антибиотика с учетом тяжести заболевания, этиологии (установленной или вероятной), учета нежелательных реакций, переносимости препарата и разумного использования щадящих (пероральных) методов лечения.

Основными принципами, лежащими в основе показаний и выбора антибиотиков для лечения детей, являются: определение активности воспаления, тяжести болезни, этиологически значимых

бактериальных возбудителей инфекции (воспаления) и их чувствительности к антибиотикам, учет побочных эффектов препаратов, возраста ребенка и переносимости антибиотика. Важным является также выбор наиболее эффективного и в то же время щадящего метода введения антибиотиков.

Эффективность лечения и исход пневмонии в значительной степени определяются успешностью этиологической диагностики, значимость которой для выбора адекватной антибактериальной терапии является бесспорной. Однако с помощью рутинной лабораторной диагностики этиологию пневмонии удается установить в 43-85% случаев.

Трудности этиологической диагностики острой пневмонии у детей обусловлены ее полиэтиологичностью. Возбудителями внебольничной пневмонии могут быть как типичные бактериальные агенты — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, так и атипичные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, а также респираторные вирусы. Следует заметить, что вклад каждого из этих инфекционных агентов в этиологию внебольничных пневмоний четко зависит от возрастной группы пациентов, а периодически наблюдаемые подъемы заболеваемости внебольничной пневмонией часто обусловлены атипичными возбудителями.

Результаты проведенных нами недавних исследований, в которых были использованы методы современной этиологической диагностики острых пневмоний (ПЦР, культуральные и серологические методы), показали, что пневмококк остается основным этиологическим агентом, составляя 43% среди установленных возбудителей. В исследуемый период была выявлена довольно высокая частота острых пневмоний у детей, вызванных атипичными возбудителями: *M. pneumoniae* была обнаружена у 47% больных. В значительном числе случаев внебольничная пневмония имела вирусно-бактериальную этиологию, и чаще всего ассоциация включала вирус и пневмококк.

Этиологический спектр воспалительного процесса при хронических заболеваниях бронхолегочной системы охватывает доминирующую микрофлору — *H. influenzae*, составляющую 70,5% от всей выделенной микрофлоры, *S. pneumoniae* — 23,6% и *Moraxella catarrhalis* — 5,9%.

Данные специалистов разных стран свидетельствуют о все более широком распространении резистентных бактерий при различных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Проведенные в России и Москве многоцентровые исследования с 2001 по 2005 год позволили определить частоту антибиотикорезистентности у штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Было отмечено сохранение высокой чувствительности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к антибиотикам аминопенициллиновой группы

(амоксициллину, амоксициллину/клавуланату).

Наши данные по бактериологическому мониторингу этиологически значимых бактерий при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проведенному в 2005-2008 гг., также показали сохранение чувствительности пневмотропных бактерий к аминопенициллинам.

Полученные данные по этиологии и чувствительности пневмотропных бактерий обосновывают применение амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при бронхолегочных заболеваниях у детей, в том числе при эмпирической терапии бронхитов и внебольничной пневмонии. Наиболее адекватное лечение проводится при определении чувствительности выделенного микроба. При невозможности получения антибиотикограммы, при тяжелом течении обострения, выраженной активности инфекционно-воспалительного процесса в бронхах, при наличии бронхоэктазов и гнойного эндобронхита показано назначение преимущественно антибиотиков широкого спектра действия, в том числе ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллина/клавуланата), нередко в комбинации с макролидами или другими препаратами.

В амбулаторных условиях при бронхитах и внебольничной пневмонии выбор стартового препарата осуществляется эмпирически с учетом вероятной или ранее установленной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данному антибиотику. При отсутствии положительной динамики заболевания в течение двух суток рекомендуется решить вопрос о смене антибиотика.

В качестве антибиотиков первого выбора при внебольничных пневмониях рекомендуется применение аминопенициллинов. Не следует сразу использовать защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат). Достаточно начать лечение амоксициллином. Только при отсутствии эффекта в течение первых двух суток или в случаях, когда ребенок получал ранее антибактериальные препараты, рекомендуется назначение амоксициллина/клавуланата или применение альтернативных препаратов.

В случае непереносимости ребенком бета-лактамов антибиотиков (аллергия), а также при установлении этиологической роли атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидии) показано назначение макролидных антибиотиков (азитромицина, джозамицина и др.).

Амоксициллин с успехом применяется в детской практике и является в ряде случаев препаратом выбора при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в том числе при эмпирической терапии внебольничных пневмоний у детей. Амоксициллин, включенный в 1990 г. в «Перечень жизненно важных лекарственных средств ВОЗ», относится к самым используемым антибиотикам в детской практике во всем мире.

В России амоксициллин рекомендован для применения в амбулаторных условиях при острых респираторных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей.

Сложность выбора адекватного антибиотика при хронической патологии заключается в необходимости в повторных курсах лечения в связи с частыми обострениями. Последнее может способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий, снижению эффективности антибиотиков, повышению риска развития нежелательных реакций. В связи с этим не прекращаются поиски новых антибиотиков и проводятся исследования, направленные на их усовершенствование с целью повышения эффективности и безопасности антибиотикотерапии, что особенно важно в детской практике. Трудно переоценить значение разработки и создания новых препаратов с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами на основе инновационных технологий. В настоящее время предложена инновационная технология Солютаб, позволившая создать диспергируемые таблетки амоксициллина, в которых молекулы действующего вещества объединяются в микросферы, из них формируется таблетка. При попадании в воду таблетка распадается на микросферы, каждая из которых состоит из наполнителя и действующего вещества. Такая структура создает условия для защиты микросфер от влияния кислой среды и обеспечивает высвобождение действующего вещества при воздействии бикарбонатов в кишечнике, то есть в зоне максимального всасывания антибиотика. Все это способствует более высокой биодоступности Флемоксина Солютаб по сравнению с таблетированными формами обычного амоксициллина, абсорбция которых весьма переменна.

Антимикробная активность Флемоксина Солютаб включает грамположительные, грамотрицательные и анаэробные бактерии, среди которых при респираторных инфекциях наиболее значимы:

- *Streptococcus pneumoniae* (в том числе с промежуточной чувствительностью к пенициллину);
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Haemophilus influenzae*.

Установлено, что Флемоксин Солютаб сохраняет основные фармакокинетические свойства независимо от способа приема (проглатывание, предварительное растворение в воде). При этом наблюдается предсказуемая абсорбция амоксициллина в кишечнике. Сравнительное изучение биодоступности амоксициллина в зависимости от лекарственной формы показало более высокую абсорбцию из препарата Флемоксин Солютаб (93%) по сравнению с амоксициллином в капсулах (70%). Флемоксин Солютаб практически не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника в связи с низкой остаточной концентрацией препарата в желудочно-кишечном тракте, что особенно важно в педиатрической практике.

В последние годы с использованием инновационной технологии Солютаб была изготовлена комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты

(высокоактивного ингибитора β-лактамаз) – Флемоклав Солютаб. Технология Солютаб способствует повышению эффективности препарата и снижению побочных эффектов.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой может повышать внутриклеточную киллинговую способность нейтрофилов и способствует расширению спектра действия в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* (метициллиночувствительных) и других грамотрицательных микроорганизмов с природной устойчивостью к пенициллинам (*Klebsiella pneumoniae* и др.).

Флемоклав Солютаб выпускается в виде таблеток в дозе 125/31,25; 250/62,5; 500/125 и 875/125 мг. Соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты в Флемоклаве Солютаб равно 4:1 или 7:1.

Согласно инструкции по медицинскому применению препаратов, утвержденной МЗ РФ, Флемоклав Солютаб показан к применению при:

- инфекциях верхних дыхательных путей (среднем отите, синусите, тонзиллите, фарингите);
- инфекциях нижних дыхательных путей (внебольничных пневмониях, обострениях хронического бронхита);
- инфекциях кожи и мягких тканей;
- инфекциях почек и нижних мочеполовых путей.

Рекомендуется отдавать предпочтение амоксициллину/клавуланату при лечении обострений хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний и рецидивирующих бронхитов.

К основным преимуществам амоксициллина/клавуланата в форме Флемоклав Солютаб следует отнести стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты, предсказуемую фармакокинетику независимо от способа приема. Отмечается меньший риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (по сравнению с другими ингибиторозащитными пенициллинами) в связи с низкой остаточной концентрацией клавулановой кислоты и амоксициллина в кишечнике.

В отделении пульмонологии и лаборатории микробиологии НЦЗД РАМН проводилось исследование клинико-бактериологической эффективности и безопасности нового антибиотика группы защищенных аминопенициллинов (амоксициллина/клавуланата) Флемоклав Солютаб.

Под нашим наблюдением находилось 95 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, из них 16 детей раннего возраста, 50 – от 7 до 10 лет и 30 детей – от 10 до 16 лет. Лечение препаратом Флемоклав Солютаб получали 95 детей, из них 12 – с пневмонией, 25 – с обострением рецидивирующего бронхита, 58 – с обострением инфекционно-воспалительного процесса при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (хронический бронхит).

У 45 больных хронической патологией воспалительный бронхолегочный процесс развился на основе врожденных пороков развития бронхов (распространенные пороки бронхов недифференцированного типа, синдром Вильямса-Кемпбелла), у 13 детей на фоне первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера).

Курс лечения Флемоклавом при пневмонии – 7-10 дней, при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях – 10-14 дней, в отдельных случаях в связи с тяжелым течением обострения при наличии бронхоэктазов и гнойного эндобронхита курс лечения удлинялся.

Преимуществом препарата Флемоклав Солютаб является возможность расширения и облегчения способов приема

препарата: глотание целой таблетки, при отказе ребенка глотать таблетку можно растворить ее в малом количестве воды (в 30 мл воды – сироп, суспензия) или в большом количестве воды (раствор) с сохранением активности антибиотика независимо от способа приема.

Следует также отметить, что наряду с препаратом Флемоклав Солютаб дети получали комплексное лечение, включающее по показаниям муколитические, бронхолитические и другие симптоматические средства, а также кинезиотерапию.

Оценка эффективности проводилась на основании изучения динамики общего состояния больных детей, основных клинических симптомов заболевания (одышка, кашель, выделение мокроты), физических изменений в легких и других симптомов, показателей морфологической картины крови, динамики рентгенологических данных и других лабораторных исследований.

У детей с острой пневмонией (при легком и среднетяжелом течении) на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом отмечалась положительная динамика: на 2-3-й день – улучшение общего состояния, снижение температурной реакции, исчезновение одышки, уменьшение респираторных симптомов (с 5-7-го дня), улучшение гематологических сдвигов, ликвидация лейкоцитоза, нейтрофилеза, нормализация СОЭ и улучшение рентгенологической картины (10-15-й день).

При обострении рецидивирующих бронхитов клиническое улучшение отмечалось на 5-7-й день (уменьшение одышки, кашля, исчезновение влажных хрипов). При наличии бронхообструктивного синдрома более длительно сохранялись сухие хрипы. Более выраженный эффект в этих случаях наблюдался при включении в комплексную терапию бронхолитических препаратов. Улучшались также спирометрические показатели легочной функции.

У больных с обострением хронической бронхолегочной патологии на фоне лечения уменьшался или прекращался кашель (4-7-й день), уменьшалось количество выделяемой мокроты и улучшались ее реологические свойства (от гнойной до слизисто-гнойной или слизистой). В большинстве случаев уменьшалось количество и распространенность влажных хрипов в легких, нормализовались гематологические показатели: уменьшение или ликвидация лейкоцитоза, нейтрофилеза, нормализация СОЭ.

У всех детей с пневмонией при лечении препаратом Флемоклав Солютаб отмечено выздоровление. При рецидивирующем бронхите был получен хороший эффект (ликвидация клинических проявлений бронхита). Только у одного ребенка был получен удовлетворительный эффект, в связи с затяжным течением заболевания курс антибактериальной терапии был продлен. У детей с хронической бронхолегочной патологией был получен хороший эффект у 47 (81%), удовлетворительный – у 11 (19%) детей.

Для выяснения этиологии заболеваний органов дыхания у 58 больных проводилось бактериологическое исследование мокроты, бронхиального содержимого (при бронхоскопии), реж – аспирата с определением чувствительности к антибиотикам основных этиологически значимых агентов воспалительного процесса в бронхолегочной системе, включая аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины.

У большинства больных значимым агентом воспаления являлась гемофильная палочка (31 из 58 обследованных), пневмококк выделялся у 12 (из них у 5 обследованных было сочетание гемофильной палочки и пневмококка), стафилококк – у 15 (из них у 3 детей

выявлена ассоциация гемофильной палочки и стафилококка).

Изучение чувствительности выделенных бактерий у больных, получавших лечение препаратом Флемоклав Солютаб, показало высокую чувствительность к аминопенициллинам, в том числе к амоксициллину/клавуланату. У этих больных было проведено исследование бактериальной флоры в динамике: до лечения и на фоне лечения препаратом Флемоклав Солютаб через 5-7 дней. Объективным критерием бактериальной эффективности препарата Флемоклав Солютаб служила эрадикация 98% этиологически значимых бактерий при повторном бактериологическом исследовании (табл.).

Установлена хорошая переносимость антибиотика, нежелательные эффекты у детей отсутствовали. Только у одного ребенка при первом приеме препарата отмечалась однократная рвота.

Наряду с высокой клинико-бактериологической эффективностью препарат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность у детей раннего и старшего возраста. Отсутствие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, удобство в применении при разнообразии способов приема позволяют шире применять Флемоклав Солютаб в детской практике.

Результаты проведенных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности новой лекарственной

Таблица. Бактериологическая эффективность препарата Флемоклав при бронхолегочных заболеваниях у детей

Возбудитель	До лечения	Частота эрадикации на фоне лечения, абс (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	31	31 (100)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	11 (88)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	15 (100)
Всего	58	57 (98)

При контрольном исследовании (на фоне лечения) у всех больных произошла эрадикация гемофильной палочки и стафилококка. При сочетанном выделении пневмококка и гемофильной палочки (5 больных) у 4 наблюдалась эрадикация гемофильной палочки и пневмококка, только в одном случае при эрадикации гемофильной палочки сохранялся пневмококк.

Оценивая в целом эффективность препарата Флемоклав Солютаб, следует отметить, что у подавляющего большинства больных с бронхолегочными заболеваниями отмечен положительный клинико-бактериологический эффект.

формы амоксициллина/клавуланата Флемоклав Солютаб позволили выявить его высокую клинико-бактериологическую эффективность при острых, рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей, что позволяет рекомендовать более широкое применение препарата Флемоклав Солютаб в условиях поликлиники и стационара, в том числе при эмпирической терапии внебольничных пневмоний.

Статья напечатана в сокращении. Список литературы находится в редакции.

«Трудный пациент», № 5, 2010 г.



ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксициллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг



- Защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме
- Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты¹
- Достоверно снижает частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи²

1. Szwarc H, et al. *Int J Clin Rheumatol Ther* 2001; 3(2): 75-82.
2. Карпов О. И. *Клиническая фармакология и терапия*, 2006; 15 (4): 1-4.
Гучев И. А., Каллов Р. С. *Пульмонология* 2008; 2: 73-80.

