

О.И. Симонова, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности применения комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты у детей с хроническими заболеваниями легких

РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИБИОТИКА АУГМЕНТИНА (АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА), АНАЛИЗИРУЕТСЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ. ПРИВОДЯТСЯ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА ДАННОГО АНТИМИКРОБНОГО СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АМОКСИЦИЛЛИН, КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА, ХРОНИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, ОБОСТРЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна,
доктор медицинских наук,
заведующая отделением наследственных
и врожденных болезней органов дыхания
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-93-31
Статья поступила 27.04.2007 г.,
принята к печати 20.08.2007 г.

80

Серьезную медико-социальную и экономическую проблему в настоящее время представляют в педиатрии болезни органов дыхания. Они продолжают занимать ведущее место в структуре детской заболеваемости. Распространенность данной патологии у детей в последние годы увеличивается. Особенно важно для практической педиатрии то, что респираторные эпизоды часто принимают тяжелое течение, с развитием комплексных осложнений, которые впоследствии неизбежно приводят к инвалидизации ребенка [1, 2].

Данной ситуации способствуют не только высокий уровень гиподиагностики этой группы заболеваний у детей, особенно на амбулаторном этапе, но и практические ошибки в терапии. Лечение болезней органов дыхания представляется педиатру простым и обыденным делом — ведь это самая частая патология у детей. Однако при подобных состояниях возможно применение огромного количества разнообразных лекарственных средств, предлагаемых для использования в детском возрасте. Но и избыточная терапия — явление повсеместное. Поэтому рациональная схема лечения респираторной патологии у детей — задача огромной важности [3–5].

Особенно это касается антибактериальных средств. Число антибиотиков постоянно увеличивается; современный арсенал врача-педиатра включает широкий спектр препаратов, активных в отношении практически всех патогенных микроорганизмов [6].

Лечить или не лечить данный респираторный эпизод антибиотиком? Как правильно выбрать антибиотик? Как оценить эффективность проводимой антибактериальной терапии? Вот самые частые вопросы, которые встают перед педиатром, если речь идет о ребенке с рецидивирующим (в том числе обструктивным) бронхитом или обострением (хронического бронхита на фоне врожденного порока развития бронхов и (или) легких (например, на фоне синдрома Картагенера), муковисцидоза, иммунодефицитного состояния, или о пациенте с хроническим облитерирующим бронхолитом [5, 7–9].

O.I. Simonova, L.K. Katosova, A.V. Lazareva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Peculiarities of amoxicillin
and clavulanic acid
application among children,
suffering from chronic
obstruction lung diseases**

THE AUTHORS REVIEW THE APPLICATION PECULIARITIES OF AUGMENTIN COMBINED ANTIBIOTIC (AMOXICILLIN + CLAVULANIC ACID), ANALYZE ITS EFFICACY DURING THE EXACERBATION OF THE CHRONIC OBSTRUCTION BRONCHOPULMONARY PROCESS AMONG CHILDREN. THEY PROVIDE INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS AND INTAKE PECULIARITIES OF THE GIVEN MEDICATION AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID, CHRONIC OBSTRUCTION LUNG DISEASES, EXACERBATION, CHILDREN.

Для выбора рациональной тактики ведения больного педиатру чрезвычайно важно понимать сущность и причины инфекционного обострения хронического бронхита, в развитии которого превышение порога бактериальной нагрузки слизистых бронхов, т.е. накопление большого количества этиологически значимых микроорганизмов, играет ключевую роль [5, 10, 11].

Хронический воспалительный процесс в структурно и функционально неполноценных бронхах реализуется и поддерживается определенной бактериальной флорой. Ее активация служит самой частой причиной развития обострений при подобной патологии органов дыхания у детей. Поэтому основной целью лечения обострений хронического бронхита является эрадикация этиологически значимых микроорганизмов, что позволяет обеспечить максимальный клинический эффект при выборе оптимального антибактериального препарата [10, 12, 13].

В педиатрии критерии диагностики обострения хронического бронхолегочного процесса на сегодняшний день основаны на характерных изменениях в клинической картине болезни. Помимо ухудшения самочувствия, повышенной утомляемости, снижения аппетита, нарушения сна, уменьшения физической активности, у ребенка появляются жалобы на ночной кашель или приступы кашля в течение всего дня, усиление одышки в покое, увеличение (более чем на 20% от исходного) числа дыхательных движений в минуту в покое и особенно во сне. Кроме того, для обострения весьма характерны тахикардия, увеличение количества выделяемой мокроты, изменение ее характера (со слизистого, например, на гнойный). Иногда в течение нескольких дней отмечается субфебрильная температура с подъемом до фебрильных (38–39°C) значений (по типу «температурных свеч»). Изменяется обычная аускультативная картина: в большом количестве появляются сухие, свистящие хрипы на выдохе, увеличивается количество влажных хрипов. Отмечаются также рентгенологические признаки обострения хронического бронхолегочного процесса, чаще по бронхитическому, но нередко и по пневмоническому типу. Вместе с этим регистрируется отрицательная динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования.

Лабораторные данные (например, клинический и биохимический анализы крови), особенно в первые часы заболевания, не всегда подтверждают начало воспалительного процесса. Этот факт, как и перечисленные выше, всегда необходимо учитывать для своевременной диагностики обострения и ранней, насколько это возможно, терапии заболевания [10, 14–16].

Антибиотикотерапия — один из важнейших компонентов комплексного лечения бронхолегочных заболеваний. Абсолютным показанием к ее назначению является обострение хронического бронхолегочного процесса.

Основными критериями, лежащими в основе выбора антибиотиков для лечения детей, служат: активность воспаления, тяжесть течения болезни, предполагаемые бактериальные возбудители инфекции и их чувствительность к антибиотикам, побочные эффекты препаратов, возраст ребенка и переносимость им антибиотика. Важно также выбрать наиболее эффективный и щадящий метод введения антибиотиков.

Главный принцип антибиотикотерапии — целенаправленное ее проведение, т.е. назначение антибактериального препарата в соответствии с чувствительностью к нему выделенного из мокроты больного возбудителя. Поэтому микробиологическое исследование в диагностике и лечении обострений хронического заболевания легких у детей порой играет решающую роль [17].

При анализе антибиотикограммы детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями в период обострения, находившихся на лечении с января 2005 г. по сентябрь 2006 г., спектр выявленных нами возбудителей был представлен преимущественно 3 микроорганизмами: *H. influenzae* (63%), *S. pneumoniae* (27%), *M. catarrhalis* (7%); прочие микроорганизмы выявлялись в 3% случаев. В 25–30% случаев возбудители присутствуют в ассоциациях (2–3 микроорганизма), что обуславливает более тяжелое течение заболевания и осложняет проведение терапии. Доминирующая при обострении хронического бронхита *H. influenzae* отличается высокой чувствительностью к амоксициллину (96,4%), макролидам, цефалоспорином 2-го и 3-го поколения, левомицетином (табл. 1). *S. pneumoniae*, помимо макролидов и левомицетина, высокочувствителен к препаратам пенициллинового ряда (86,8%) и линкомицину (табл. 2). *B. catarrhalis* встречается реже, занимает 3-е место в этиологии воспаления хронического бронхолегочного процесса и легко элиминируется при назначении адекватной терапии. Необходимо отметить, что к комбинированному препарату амоксициллин + клавулановая кислота были чувствительны все выделенные штаммы этого микроорганизма (табл. 3). Это связано, по всей видимости, с тем, что более 90% штаммов *B. catarrhalis* продуцируют β-лактамазу — фермент-мишень для 2-го компонента комбинации амоксициллин/клавуланат.

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам *H. influenzae*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Ампициллин	133	125	94
Левомецетин	129	125	96,8
Цефотаксим	54	54	100
Цефтриаксон	89	89	100
Азитромицин	131	131	100
Цефуроксим	99	99	100
Рокситромицин	68	39	57,4
Кларитромицин	84	84	100

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Эритромицин	66	62	94,9
Пенициллин	91	79	86,8
Левомецетин	11	11	100
Линкомицин	29	26	89,6
Клиндамицин	56	55	98
Ко-тримоксазол	11	1	9,1
Азитромицин	78	73	93,5
Цефуроксим	0	0	0,0
Рокситромицин	26	24	92,3
Кларитромицин	76	73	96,1

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам *M. catarrhalis*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Азитромицин	64	64	100,0
Эритромицин	64	64	100,0
Амоксициллин/клавуланат	70	70	100,0
Цефотаксим	71	71	100,0
Клиндамицин	44	4	10
Пенициллин	65	3	4,6
Цефазолин	40	36	90
Линкомицин	25	1	4,0
β-лактамаза	66	63	95,4

Принципиальное отличие имеет микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (рис.). В этиологии хронического воспаления при муковисцидозе у детей лидирует *S. aureus* (54%), 2-е место занимает *P. aeruginosa* (23%), остальные возбудители встречаются редко. Самой частой ассоциацией микроорганизмов является сочетание *S. aureus* + *P. aeruginosa* или *S. aureus* + более редкий микроорганизм. Максимальная чувствительность *S. aureus* была отмечена к ванкомицину (100%) и оксациллину (96,2%) (табл. 4).

Известно, что эффективная антибиотикотерапия должна базироваться на результатах определения чувствительности выделенного из мокроты пациента микроба. Контролировать посев мокроты целесообразно через 4–5 дней после начала терапии. Если получить антибиотикограмму возможности нет, необходимо ориентироваться на другие критерии: тяжесть течения основного заболевания (наличие в легком бронхоэктазов и кист, признаки гнойного распространенного эндобронхита и др.), тяжелое течение обострения (интоксикация, фебрильная температура и т.д.), возраст больного, выраженная активность воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве. В этих случаях преимущественно показаны антибиотики широкого спектра действия, например комбинированные пенициллины (амокксициллин/клавуланат), цефалоспорины 2–3-го поколения и др.

Важен выбранный педиатром путь введения антибиотика. Он должен быть «максимально щадящим», с учетом

Рис. Микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом

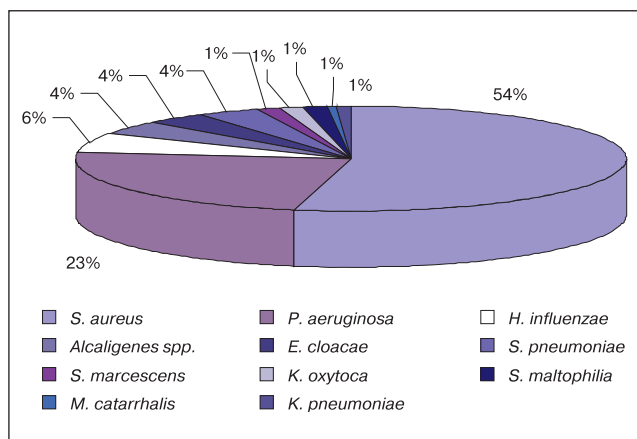


Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus* и *P. aeruginosa*, выделенных у детей с муковисцидозом

Антибиотик	Чувствительность, %	
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Оксациллин	96,2	–
Ципрофлоксацин	66,7	81,1
Гентамицин	82,4	55,5
Эритромицин	61,9	–
Клиндамицин	84,8	–
Азитромицин	88,8	–
Ванкомицин	100	–
Амикацин	–	75,6
Цефтазидим	–	80,9
Меропенем	–	83,3
Нетилмицин	–	90,0
Левифлоксацин	–	92,3
Тобрамицин	–	93,5
Имипенем	–	93,9
Цефепим	–	94,4
Сульперазон	–	100

детского возраста пациентов и необходимости повторных курсов терапии при хроническом бронхите. Это имеет большое значение и с психологической точки зрения, так как минимизирует не только физическую травму, которую приносит процедура инвазивного введения антибиотика (внутримышечно, внутривенно эндобронхиально), но и уменьшает отрицательные эмоции у ребенка, связанные с болезнью и болью. Антибиотики можно вводить внутрь или, например, в виде раствора для ингаляций через компрессионный небулайзер. Минимизировать стресс можно также, используя ступенчатый подход в терапии, который не снижает эффективность проводимого лечения: несколько дней (3–5 дней) препарат вводится внутривенно с быстрым переходом на прием внутрь. С этой же целью целесообразно выбирать пролонгированные формы препаратов, что позволяет сократить кратность введения. Для детей целесообразно использовать специальные детские формы: сиропы, суспензии, растворимые порошки, таблетки с детской дозировкой, капли, которые очень легко дозировать по возрасту, не опасаясь передозировки, а ребенку удобно принимать лекарство.

Особенностью антибактериальной терапии у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания является то, что обострение бронхолегочного процесса возникает довольно часто (особенно на фоне острой респираторной вирусной инфекции), и курсы введения антибиотиков приходится повторять по несколько раз в год. Необходимо учитывать, что повторные курсы иногда способствуют развитию резистентности этиологически значимых бактерий, снижению эффективности антибиотиков, повышению риска побочных осложнений и аллергических реакций.

Эксперты давно пришли к выводу, что решающее значение для успеха терапии имеет не столько новизна антибиотика, сколько рациональность его выбора. Необходимо учитывать не только чувствительность возбудителя к антибиотiku, но и показатели устойчивости. В некоторых случаях резистентность микроорганизма к антибиотiku мож-

но преодолеть, увеличив дозу препарата или изменив схему терапии, однако в педиатрической практике эти меры имеют ограничения. Примером служат аминопенициллины, которые на протяжении многих лет остаются средством выбора в лечении различных инфекций. Выбор аминопенициллинов и их дозировка до сих пор остаются нерешенной проблемой [17–20].

С целью объединения ведущих специалистов для решения сложных вопросов современной антибактериальной терапии был создан образовательный проект компании ГлаксоСмитКляйн ЭРА (Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии) [21]. Было отмечено, что принятая в настоящее время в России практика назначения минимальных доз и коротких курсов терапии недостаточна для достижения главной цели антибактериальной терапии — эрадикации возбудителя из очага воспаления. В июне 2004 г. в Москве состоялась встреча экспертов по антибактериальной терапии, на которой были рассмотрены современные режимы дозирования аминопенициллинов и приняты рекомендации для детей и взрослых. Данные рекомендации позволяют обоснованно использовать достаточные дозы аминопенициллинов в удобном для пациентов режиме. Основные положения указанных рекомендаций следующие:

- для перорального применения из аминопенициллинов рекомендуется использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат;
- для эффективности терапии необходимо строго соблюдать рекомендуемые дозы амоксициллина/клавуланата;
- для повышения комплаентности пациентов целесообразны двукратный прием пероральных аминопенициллинов с коррекцией суточной дозы и использование только тех препаратов, которые официально рекомендуются для 2-кратного введения.

Наличие пероральных форм антибактериальных препаратов в значительной мере способствует их широкому использованию, особенно в домашних условиях. Краткость приема аминопенициллинов — 2–4 раза в сут. В ряде исследований показано, что комплаентность пациентов (соблюдение режима дозирования — % предписанной дозы, принятой пациентом) выше при использовании аминопенициллинов для 2-кратного применения. Например, при назначении амоксициллина/клавуланата 2 раза в сут комплаентность пациентов составляет 89,5%, при использовании формы для 3-кратного применения — 85,4% ($p < 0,0001$). 2-кратный прием антибиотика удобен не только для самого ребенка, но и для его родителей: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска приема препарата [22].

Применение 2-кратных форм позволяет значительно снизить частоту побочных эффектов. По данным А. Hoberman et al. (1997) при назначении амоксициллина/клавуланата в дозе 40 мг/кг в сут в 3 приема частота развития диареи составила 26,7%, в то время как при использовании 2-кратной формы в суточной дозировке 45 мг/кг диарея встречалась в 9,6% случаев ($p < 0,0001$). Эффективность 2-кратных режимов дозирования амоксициллина/клавуланата не уступает приему препарата 3 раза в сут [23].

В соответствии с рекомендациями экспертов, большинство инфекций требуют лечения пенициллинами не менее 7 дней [24]. Терапия длительностью менее 7 дней является неадекватной и несет риск неполной эрадикации возбудителей и хронизации инфекции.

Сывороточные концентрации антибиотиков коррелируют с уровнем препарата в межклеточном пространстве, в котором живут и размножаются большинство возбудителей респираторных инфекций. Поэтому для эффективного воздействия антибиотика необходима его высокая концентрация в межклеточном пространстве. Именно в нем концентрируются β -лактамы антибиотиков (в частности, амоксициллин/клавуланат), создавая концентрации, подавляющие рост микроорганизмов. В то же время другие антибиотики (например, макролиды) главным образом накапливаются внутриклеточно, при этом в межклеточном пространстве создаются низкие их концентрации [25–28]. Эффективная эрадикация возбудителя возможна только при условии, если концентрация антибиотика в очаге инфекции превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в течение более чем 40% от интервала между введениями препарата ($T > \text{МПК}$). Среди пероральных β -лактамов антибиотиков только комбинация амоксициллин + клавулановая кислота (как для 2-кратного, так и для 3-кратного применения) характеризуется необходимыми фармакодинамическими параметрами для подавления основных возбудителей респираторных инфекций.

Сегодня считается, что амоксициллин + клавулановая кислота (Аугментин, GlaxoSmithKline, Великобритания) — один из самых изученных антибактериальных препаратов; имеется опыт его использования более чем у 800 млн больных.

В чем же заключается механизм действия комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, который определяет ее эффективность? Ведь входящий в состав препарата амоксициллин часто разрушается под действием микробных ферментов (β -лактамаз) и не действует на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты. Поэтому к амоксициллину и была добавлена клавулановая кислота — ингибитор β -лактамазы, структурно родственной пенициллинам, обладающий способностью инактивировать указанный фермент. Клавулановая кислота была выделена в 60-е годы прошлого века из штамма *S. clavuligerus*. Ее присутствие в комбинации с амоксициллином защищает последний от разрушающего действия β -лактамаз и расширяет спектр его активности, в том числе и в отношении бактерий, обычно резистентных к амоксициллину, а также к другим пенициллинам и цефалоспорином [29–31]. В то же время содержание клавуланата не увеличивает частоту такого побочного эффекта, как диарея.

Новая форма Аугментин-2 представляет собой более оптимальное сочетание компонентов препарата. Концентрация амоксициллина в препарате увеличена, что сделало его более активным, с высоким уровнем пенициллино-резистентности и более удобным режимом дозирования (2 раза в сут), увеличивая комплаентность пациентов (т.е. желание пациентов следовать указаниям врача).

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота является средством выбора при лечении заболеваний вызванных чувствительными штаммами *M. catarrhalis**, *H. influenzae**, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae**, *H. ducreii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis**, *Salmonella spp.**, *Enterococcus faecalis**, *S. aureus**, *S. epidermidis**, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *Actinomyces israelii*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.**, *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium perfringens*, *C. tetani* и *Peptostreptococcus spp.* Применение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в отношении *Campylobacter jejune*, *Shigella spp.*, *Enterococcus faecium**,

* Штаммы этих видов бактерий продуцируют β -лактамазу, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином.

Viridans streptococci, *Nocardia spp.* малоэффективно, либо эффект антимикробного средства сильно варьирует.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота эффективно элиминирует не только основных возбудителей, но и не инактивируется непатогенными организмами, продуцирующими β -лактамазу в инфицированном участке. Препарат имеет довольно широкие показания: заболевания верхних дыхательных путей (синусит, тонзилит, отит среднего уха), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый и хронический бронхит, бронхопневмония, эмпиема, абсцесс легких), инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции, интраабдоминальный сепсис, вызванный чувствительными возбудителями, инфекции урогенитального тракта (цистит, уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, гнойный сепсис, инфекции области таза, гонорея), а также остеомиелит, септицемия, перитонит, послеоперационные инфекции.

Основными противопоказаниями для применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота являются гиперчувствительность к β -лактамам, например, к пенициллинам и цефалоспорином. Препарат противопоказан также пациентам, у которых он ранее вызывал желтуху или нарушение функции печени. У женщин во время беременности и в период лактации применение препарата ограничено.

В большом количестве клинических исследований показано, что побочные эффекты при приеме комбинации амоксициллин + клавулановая кислота появляются редко и бывают преимущественно легкими и транзиторными (кандидоз слизистых оболочек, тромбоцитопения, обратимая лейкопения), очень редко возникают ангионевротический отек, анафилаксия, аллергический васкулит, иногда — кожная сыпь, крапивница, головокружение, головная боль. Чаше отмечаются диарея, тошнота, рвота.

К особенностям фармакокинетики комбинированной формы амоксициллина относятся то, что оба активных ингредиента — и антибиотик, и клавуланат — хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH, быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Отметим, что их абсорбция оптимальна в случае приема в начале еды.

При применении комбинации амоксициллин + клавулановая кислота концентрации антибактериального средства в плазме крови сходны с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз только амоксициллина.

Терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты создаются в легких, органах брюшной полости, жировой, костной и мышечной тканях, плевральной, синовиальной и перитонеальной жидкостях, коже,

желчи, гнойном отделяемом, мокроте, интерстициальной жидкости. В эксперименте на животных не обнаружено аккумуляции ингредиентов комбинированного препарата в каком-либо одном органе. Амоксициллин и клавулановая кислота обладают умеренной степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается 18% амоксициллина и 25% общего количества клавулановой кислоты.

Для педиатра важно знать, что амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко; в нем же в небольших количествах обнаруживается и клавулановая кислота. За исключением риска сенсibilизации, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком матерей, принимающих данную антибактериальную комбинацию.

Исследования репродуктивной функции у животных, получающих амоксициллин/клавуланат, показали, что активные ингредиенты препарата проникают через плацентарный барьер. Однако нарушений фертильности или негативного влияния на плод выявлено не было.

Как и другие пенициллины, амоксициллин элиминируется в основном почками, тогда как клавулановая кислота — посредством как почечного, так и внепочечного механизма. Примерно 60–70% амоксициллина и около 40–65% клавулановой кислоты экскретируются с мочой в неизменном виде в первые 6 ч после применения 1 таблетки 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. Около 10–25% начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивной пеницилловой кислоты. Клавулановая кислота подвергается в организме человека интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксизетил)-5-оксо-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2, которая элиминируется с мочой и калом, а также в виде углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота выпускается в различных лекарственных формах, что очень удобно для применения (табл. 5). Пероральные лекарственные формы имеют различные соотношения активных компонентов — 2:1; 4:1 и 7:1. При назначении таблеток и порошков данного антибактериального средства педиатру полезно ознакомиться с составом вспомогательных веществ. Так, некоторые из них у конкретного ребенка могут вызывать аллергические реакции. В состав ядра таблетки входят: стеарат магния, натрий гликолат крахмал типа А, кремнезем безводный коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая; в оболочке таблетки содержится титана диоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленгликоль 6000, диметикон (мас-

Таблица 5. Лекарственные формы комбинации амоксициллин + клавулановая кислота

Лекарственная форма		Амоксициллин	Клавулановая кислота
Таблетки для приема внутрь	Покрываются оболочкой, овальной формы, от белого до желтовато-белого цвета на изломе, буквами А и С на обеих сторонах таблетки и линией разлома на одной стороне таблетки	250 мг	125 мг
		500 мг	125 мг
		875 мг	125 мг
Порошок для приготовления суспензии для приема внутри	Белого или почти белого цвета, с характерным запахом, при разведении образуется суспензия белого или почти белого цвета, при стоянии медленно образуется осадок белого или почти белого цвета	125 мг в 5 мл	31,25 мг
		200 мг в 5 мл	28,5 мг
		400 мг в 5 мл	57 мг
Порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения		500 мг 1000 мг	100 мг 200 мг

ло силиконовое). Вспомогательные вещества в порошке: смола ксантановая, аспартам, кислота янтарная, кремний коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлоза, сухой апельсиновый ароматизатор 610271E (Tastemaker) и 9/027108 (Dragoco), сухой малиновый ароматизатор NN 07943 (Quest), сухой ароматизатор «Светлая патока» 52927/AP (Firmenich), кремния двуокись.

При использовании комбинации амоксициллин + клавулановая кислота для внутривенного вливания препарат должен вводиться струйно и медленно (в течение 3–4 мин) или капельно (в течение 30–40 мин). Данную форму нельзя вводить внутримышечно, а также смешивать с другими растворами. Во время терапии рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез, чтобы уменьшить образование кристаллов амоксициллина и избежать многих побочных эффектов.

Режим дозирования комбинации амоксициллин + клавулановая кислота устанавливается педиатром индивидуально в зависимости от возраста ребенка, массы тела, функции почек, а также степени тяжести инфекции. Для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта лекарственное средство рекомендуется принимать в начале еды. Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (сначала — внутривенное введение препарата с последующим переходом на пероральный прием) [32, 33].

Суточную дозу рассчитывают по количеству амоксициллина, ориентировочно: 45 мг/кг в 2 приема или 40 мг/кг в 3 приема. Наибольшая доза новой формы суспензии, содержащей амоксициллин и клавулановую кислоту, составляет 70 мг/кг в сут в 2 приема. Для правильного дозирования объема суспензии у детей младше 3 мес рекомендуется пользоваться шприцем с градуировкой. Для удобства приема суспензии у детей до 2 лет ее можно разводить вдвое водой. Готовая суспензия имеет приятный фруктовый вкус с малиновым оттенком, что повышает желание маленьких пациентов принимать препарат.

Кратность приема зависит от формы выпуска препарата (табл. 6). Детям с массой тела 40 кг и больше следует назначать такие же дозы, как и взрослым. При расчете дозы препарата важно помнить, что 2 таблетки по 250 мг/125 мг не являются эквивалентом 1 таблетки по 500 мг/125 мг, так как содержание в них клавулановой кислоты увеличится в 2 раза.

Оптимальной лекарственной формой комбинации амоксициллин + клавулановая кислота для детей от 6 до 12 лет являются таблетки 500 мг/125 мг, принимаемые 2 раза в сут.

При муковисцидозе терапия комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты имеет свои особенности: препарат назначают профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса по бронхитическому типу у пациентов с хронической колонизацией в бронхиальном секрете *S. aureus* и хорошей чувствительностью к амоксициллину/клавуланату в высоких дозировках (внутрь в 3–4 приема из расчета по 50–100 мг/кг в сут для детей) [34].

Клинических данных применения доз, превышающих 45/6,4 мг/кг в сут, для детей в возрасте до 2 лет нет. Также не существует клинических данных о применении сиропа, содержащего комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, для лечения детей в возрасте до 2 мес жизни.

Обострения хронического бронхолегочного процесса у детей всегда требуют комплексного воздействия, в первую очередь проведения адекватной антибактериальной терапии. Антибиотики следует назначать с учетом чувствительности к ним этиологически значимых микроорганизмов, тяжести течения заболевания и в строгом соответствии с практическими рекомендациями.

Комбинированный антибиотик широкого спектра действия Аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота) отличается высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, связанных с развитием и неблагоприятным течением хронических заболеваний легких у детей. Препарат обладает высокой клинической эффективностью при лечении обострений хронического

Таблица 6. Разовые дозы комбинации амоксициллин + клавулановая кислота

Возраст, годы	Масса тела, кг	Прием внутрь	
		2 раза в день	3 раза в день
До 1	2–4	Суспензия 200* мг/5 мл: по 1,5–2,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 1,5–2,5 мл суспензии
	5–9	Суспензия 200* мг/5 мл: по 2,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 5 мл суспензии
1–5	10–18	Суспензия 400* мг/5 мл: по 5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 10 мл суспензии
6–9	19–28	Суспензия 400* мг/5 мл: по 7,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 15 мл суспензии
		1 таблетка по 500* мг	1 таблетка по 250* мг
10–12	29–31	Суспензия 400* мг/5 мл: по 10 мл суспензии	1 таблетка по 250* мг
		1 таблетка по 500* мг	Суспензия 125* мг/5 мл: по 20 мл суспензии
Дети старше 12 лет и взрослые	> 40	1 таблетка по 875* мг	1 таблетка по 500* мг

Примечание:

* — расчет по амоксициллину.

бронхолегочного процесса. Комбинация амоксициллина + клавулановая кислота имеет ряд преимуществ, которые важны в педиатрической практике: прием внутрь 2 раза в день, разнообразные лекарственные формы, которые легко дозируются с учетом массы тела и возраста ребенка, имеют привлекательные для детей органолептические свойства, характеризуются возможностью амбула-

торного применения, низкой частотой осложнений. Важными достоинствами препарата являются также его безопасность и возможность перорального применения у детей уже с 3 мес жизни. Поэтому для педиатра, комбинация амоксициллина + клавулановая кислота является на сегодняшний день препаратом выбора в лечении обострений хронического бронхолегочного процесса у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. — М., 2002.
2. Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей. Документ WHO/ARI/91/20, WHO. — Geneva, 1991.
3. Комиссия по антибиотической политике МЗ РФ и РАМН. «Антибактериальная терапия пневмоний у детей». Пособие для врачей. — М., 2000. — Consilium medicum. — 2001. — Приложение: 4–9.
4. Антибактериальное лечение пневмоний у детей. Методические рекомендации // Российский медицинский вестник. — 2000. — Т. 5, № 2. — 15 с.
5. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и др. Клинико-микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита, леченных антибактериальными препаратами // Тер. архив. — 2006. — № 3. — С. 25–35.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. — М.: Боргес, 2002.
7. Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Лечение пороков развития легких и бронхов у детей // РМЖ. — 1999. — Т. 11, № 93. — С. 510–514.
8. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Педиатрия. — № 11. — 62 с.
9. Рачинский С.В., Волков И.К. Пороки развития органов дыхания у детей. В кн.: Затяжные и хронические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина. — М., 1998 — Медицина — С. 40–155.
10. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей // Клини. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 77–87.
11. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — Т. 41, № 6. — С. 52–55.
12. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Дрожжев М.Е., Геппе Н.А. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: БИНОМ, 1998. — С. 479–501.
13. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: БИНОМ, 1998. — С. 11–26.
14. Середа Е.В. Современная терапия при бронхитах у детей // Детский доктор. — 1999. — № 2. — С. 30–32.
15. Сафронова Н.Н., Геппе Н.А. Современные подходы к терапии бронхитов у детей // Медицинская помощь. — 2000. — № 6. — С. 1–2.
16. Алгоритмы антибиотикотерапии рецидивирующих инфекций дыхательных и мочевыводящих путей. Методические рекомендации. — М., 2005. — 17 с.
17. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. — М., 2000.
18. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium-medicum. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 4–10.
19. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины: Часть 1. Природные и полусинтетические пенициллины // Клини. антимикроб. химиотер. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 32–39.
20. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — № 7. — Р. 589–596.
21. Современные режимы дозирования аминопенициллинов. Проект ЭРА (Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии) // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 224–231.
22. Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии // Лечащий врач. — 2002. — Т. 1–2. — С. 24–28.
23. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J. et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — V. 16, № 5. — Р. 463–470.
24. Masterton R.G., Burley C.J. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis // International J. Antimicrob. Agents. — 2001. — № 18. — Р. 503–513.
25. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Руководство для врачей. — М., 1999. — 144 с.
26. Beghi G.F., Berni F., Carratu L. et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in purulent exacerbation of chronic bronchitis // J. Chemother. — 1995. — № 7. — Р. 146–152.
27. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000. — № 19. — Р. 95–104.
28. Яковлев С.В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 3/1. — С. 13–17.
29. Регистр лекарственных средств (РЛС-2002). — М., 2001.
30. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — Москва, 2002.
31. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — V. 52, № 2. — Р. 229–246.
32. Таточенко В.К. Бронхиты. В кн.: Практическая пульмонология детского возраста. — М.: Мед., 2000. — С. 101–111.
33. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия // Педиатрия (Приложение). — М., 2000. — 39 с.
34. Doring G., Hoiby N.; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // Cyst. Fibros. — 2004. — V. 3, № 2. — Р. 67–91.

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета послевузовского профессионального образования педиатров была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе послевузовского его этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО (педиатров), заведующая ревматологическим отделением Научного Центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (ГУ НЦЗД РАМН), д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**.

тел./факс: **8 (495) 134-14-94**

e-mail: **alekseeva@nczd.ru**.

В состав факультета включено 5 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии.
Зав. кафедрой — директор ГУ НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**
тел.: **(495) 134-30-83**

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.
Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова**
тел.: **(495) 967-14-14**

Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**
тел.: **(495) 917-77-87, 917-48-31**

Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**
тел.: **(495) 256-60-25, 259-96-75**

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии.
Зав. кафедрой — директор ФГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, академик РАМН, профессор **Геннадий Тихонович Сухих**
тел.: **(495) 438-21-00.**

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 15 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе ГУ НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006 г. на кафедрах факультета обучено 1115 специалистов с медицинским образованием, из них 1065 врачей и 11 медицинских сестер.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). С сентября по декабрь 2006 г. было проведено дополнительно 5 сертификационных циклов, на которых обучено 144 участковых врача-педиатра Москвы, Московской, Белгородской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: **www.nczd.ru, www.mma.ru** и по тел.: **(495) 134-14-94, 132-31-78.**

