

Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога

С.В. Сидоренко¹, И.А. Дронов²

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist

S.V. Sidorenko¹, I.A. Dronov²

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia;
²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Представлен современный взгляд на применение амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей с позиции микробиолога и клинического фармаколога.

Современные микробиологические методы поменяли представления о микробиоте дыхательных путей, однако этиология бактериальных острых инфекций дыхательных путей не претерпела существенных изменений – наиболее частыми возбудителями по-прежнему служат *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Амоксициллин остается препаратом выбора для большинства респираторных инфекций бактериальной этиологии. Ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.) в большинстве случаев острых инфекций дыхательных путей не имеют преимуществ перед амоксициллином, но увеличивают риск нежелательных явлений.

Современные данные о макролидах, которые широко применяются в клинической практике, свидетельствуют о необходимости ограничения их использования при острых инфекциях дыхательных путей в связи с ростом резистентности *S. pneumoniae* и отсутствием клинически значимой активности в отношении *H. influenzae*.

Актуальные сведения о резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также имеющиеся данные по фармакокинетике амоксициллина требуют пересмотра подходов к дозированию препарата. Суточная доза амоксициллина у детей при острых инфекциях дыхательных путей не должна быть менее 45–60 мг/кг, а во многих случаях (острый средний отит, инфекции, вызванные *H. influenzae* или пенициллинрезистентными штаммами *S. pneumoniae*) требуется применения более 90 мг/кг/сут. Амоксициллин обладает широким терапевтическим диапазоном, в связи с чем применение высоких доз препарата не сопряжено со снижением безопасности терапии.

Ключевые слова: дети, острые инфекции дыхательных путей, острый средний отит, амоксициллин.

Для цитирования: Сидоренко С.В., Дронов И.А. Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 169–176. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-169-176

The article presents a modern view of amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children from point of view of a microbiologist and clinical pharmacologist.

Modern microbiological methods have changed the idea of the microbiota of the respiratory tract, however, the etiology of acute bacterial infections of the respiratory tract has not undergone significant changes – *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are still the most common pathogens. Amoxicillin remains the drug of choice for most respiratory infections of bacterial etiology. Inhibitor-protected aminopenicillins (amoxicillin/clavulanate etc.) do not have advantages over amoxicillin in most cases of acute respiratory tract infections, but increase the risk of adverse events.

Current data on macrolides, which are widely used in clinical practice, indicate the need to limit their use in acute infections of the respiratory tract due to the increase in resistance of *S. pneumoniae* and the absence of clinically significant activity against *H. influenzae*.

Current information on the resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, as well as available data on the pharmacokinetics of amoxicillin, require a review of dosing approaches. The daily dose of amoxicillin in children with acute respiratory infections should not be less than 45–60 mg/kg, and in many cases (acute otitis media, infections caused by *H. influenzae* or penicillin-resistant *S. pneumoniae* strains), more than 90 mg/kg/day is required. Amoxicillin has a wide therapeutic range, and therefore the use of high doses of the drug is not associated with a decrease in the safety of therapy.

Key words: children, acute respiratory infections, acute otitis media, amoxicillin.

For citation: Sidorenko S.V., Dronov I.A. Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 169–176 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-169-176

© С.В. Сидоренко, И.А. Дронов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., проф., зав. отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0003-3550-7875

e-mail: sidorserg@gmail.com

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Дронов Иван Анатольевич – к.м.н., доц. кафедры детских болезней, врач-клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6304-0355

e-mail: dronow@yandex.ru

119435 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19

Острые инфекции дыхательных путей занимают лидирующее положение среди болезней у детей. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость только острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных заболеваний [1]. Большинство острых инфекций дыхательных путей имеют вирусную этиологию и не требуют антибактериальной терапии [2]. При этом инфекции нижних дыхательных путей, прежде всего, пневмонии представляют существенно большую опасность. Одной из основных причин смерти детей до 5 лет являются инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae* – в 2016 г. в мире с этим патогеном были связаны 341 тыс. смертей [3].

Выявление случаев острых инфекций дыхательных путей, требующих назначения антибиотиков, в отсутствие средств быстрой этиологической диагностики практически неразрешимая проблема. Это делает неизбежным применение эмпирической антибиотикотерапии, которая, как правило, оказывается в той или иной степени избыточной. Так, при анализе 15 455 834 назначений антибиотиков в амбулаторной практике США адекватными или потенциально адекватными оказались лишь 48,3% [4].

Любая антибиотикотерапия связана с рядом негативных эффектов как для пациента (нарушения функций органов и систем), так и для общества (рост резистентности, финансовые потери), поэтому при ее назначении следует оценивать соотношение пользы и риска развития таких эффектов. Кроме нежелательных эффектов, развивающихся во время приема антибиотиков или непосредственно после, внимание привлекают отдаленные нежелательные эффекты. К ним относят повышение риска развития ожирения у детей, получавших антибиотики в антенатальном периоде или раннем детстве. Такой эффект давно и хорошо известен из ветеринарной практики [5], экспериментов на животных [6], а также подтверждается результатами ряда наблюдательных исследований у детей [7].

Для достижения разумного баланса между пользой и риском антибиотикотерапии необходимо ответить на 3 вопроса:

- 1) насколько высока вероятность бактериальной этиологии заболевания?
- 2) какой антибиотик обладает достаточным спектром активности?
- 3) какой режим дозирования является оптимальным?

Мнение микробиолога

Микробиота респираторного тракта и ее роль в инфекционной патологии. Внедрение в микробиологическую практику молекулярных методов и прежде всего секвенирования позволило существенно рас-

ширить представления о микробиоте дыхательных путей, ее возрастной динамике, этиологии респираторных инфекций [8, 9]. Было показано, что ранняя колонизация дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis* связана с повышенным риском развития бронхитов и пневмоний [10]. Следует отметить, что на фоне расширения представлений о разнообразии микробиоты дыхательных путей новых потенциальных патогенов, способных вызывать инфекции, было выявлено крайне мало [11]. По-прежнему основными патогенами считаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* и *M. catarrhalis*, а также «атипичные» бактерии, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Новые методы меняют представления об этиологии заболеваний, которые ранее считались преимущественно бактериальными. Так, в исследовании у детей младше 5 лет вирусы были единственными возбудителями пневмонии в 70% случаев [12]. При остром среднем отите в жидкости среднего уха в 48% случаев были обнаружены ассоциации бактерий и вирусов, а в 43% – только бактерии, среди которых чаще всего обнаруживали *H. influenzae* и *S. pneumoniae* [13]. В целом результаты исследований, выполненных с помощью наиболее современных методов, хотя и повышают роль вирусов в этиологии острых инфекций дыхательных путей, подтверждают, что ведущую роль среди бактерий играют традиционные патогены, в первую очередь, пневмококки.

Выбирая антибиотик для эмпирической терапии, необходимо руководствоваться принципом «разумной достаточности». Все входящие в состав микробиоты потенциальные патогены отличаются высокой природной чувствительностью к большинству антибиотиков, прежде всего к β-лактамам и макролидам. Однако отношение к антибиотикам этих групп в последние годы кардинально меняется [2].

β-Лактамы против макролидов. Исторически β-лактамы составляли основу терапии острых инфекций дыхательных путей бактериальной этиологии. Однако с начала 90-х годов прошлого века стали широко применяться новые макролиды: кларитромицин, азитромицин и др. Не отличаясь от эритромицина по антимикробной активности, эти антибиотики обладают большей безопасностью и удобством применения. В большинстве рекомендаций аминопенициллины продолжали рассматриваться как средство выбора для лечения острых инфекций дыхательных путей, но на практике во многих странах, в том числе в России, на первое место по объему применения вышли макролиды. Аргументами в пользу применения макролидов была их активность в отношении как типичных, так и атипичных патогенов.

Аргументы против широкого применения макролидов известны давно, но долгое время они недостаточно серьезно воспринимались врачами:

- макролиды уступают β-лактамам по активности в отношении *S. pneumoniae*;

- макролиды практически лишены активности в отношении *H. influenzae*. Еще в начале 2000-х годов было показано, что частота эрадикации *H. influenzae* при лечении макролидами не превышает частоты спонтанной эрадикации [14, 15]. Согласно позиции EUCAST, «клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высокой частоты спонтанного выздоровления» [16];

- детерминанты резистентности *S. pneumoniae* к макролидам расположены на подвижных генетических элементах, а к β-лактамам – в хромосомах, поэтому приобретенная устойчивость к последним распространяется гораздо медленнее. Частота устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых регионах достигает 70–90%, а в России варьирует в пределах 30–45%;

- к настоящему времени устойчивость *S. pyogenes* к β-лактамам антибиотикам не описана, но наблюдается рост устойчивости к макролидам;

- роль *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в этиологии острых инфекций дыхательных путей относительно невысока, вызываемые ими заболевания, как правило, нетяжелые.

Амоксициллин против амоксициллина/клавулатата и других β-лактамов. β-Лактамы – самая разнообразная по своим свойствам группа применяемых в медицине антибиотиков. Спектр действия β-лактамов варьирует от узкого (природные пенициллины) до крайне широкого (карбапенемы). Спектром, охватывающим основные респираторные патогены, но незначительно затрагивающим другие бактерии, обладают аминопенициллины. Преимущество защищенных аминопенициллинов состоит в способности преодолевать природную и приобретенную устойчивость бактерий, обусловленную продукцией β-лактамаз класса А, которые продуцируют *Staphylococcus spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и некоторые другие бактерии. Однако преимущество амоксициллина/клавулатата является и его недостатком, поскольку применение антибиотика способствует селекции резистентности как к самому препарату, так и к другим β-лактамам, а также к фторхинолонам. Другие недостатки защищенного препарата связаны с клавулататом, для которого характерны нежелательные реакции, прежде всего диарея. С клавулататом также связана повышенная частота развития *Clostridium difficile* инфекций, в том числе в амбулаторных условиях [17, 18].

В недавно опубликованном обзоре на основании анализа этиологии респираторных инфекций и чувствительности их бактериальных возбу-

дителей к амоксициллину и амоксициллину/клавулатату в различных регионах были предложены рекомендации по использованию этих антибиотиков (табл. 1) [19]. Единственным показанием к назначению амоксициллина/клавулатата авторы считают внебольничную пневмонию при ограниченной доступности медицинских учреждений. Предложенные рекомендации в определенной степени могут быть применены и в России. Основным аргументом служат незначительные различия в чувствительности к амоксициллину и амоксициллину/клавулатату:

- *S. pneumoniae* не различаются по степени чувствительности к амоксициллину и его защищенной форме, поскольку не продуцируют β-лактамазы. Устойчивость пневмококков обусловлена модификацией мишеней действия антибиотиков – пенициллинсвязывающих белков, клавулатат не преодолевает этот механизм;

- для *S. pyogenes* не описано снижения чувствительности к β-лактамам. Активность амоксициллина и его защищенной формы одинакова;

- частота продукции β-лактамаз среди *H. influenzae* на территории Российской Федерации невысока и составляет 15,4% [20], что не обосновывает необходимости широкого применения амоксициллина/клавулатата;

- *M. catarrhalis* обладает низкой чувствительностью к амоксициллину из-за высокой частоты продукции β-лактамаз, но ее роль в этиологии острых инфекций дыхательных путей незначительна и не дает оснований использовать для эмпирической терапии амоксициллин/клавулатат.

Дозировка амоксициллина. Результаты фармакокинетических/фармакодинамических исследований свидетельствуют, что амоксициллин проявляет микробиологическую эффективность при инфекциях (обеспечивает эрадикацию патогена) в случае, если его концентрация в очаге как минимум в течение 40–60% времени от интервала дозирования превосходит минимальную подавляющую концентрацию (МПК) возбудителя.

Знание фармакокинетики антибиотиков позволяет прогнозировать их эффект в отношении патогенов с различными МПК. Для взрослых пациентов показано, что при дозировке амоксициллина по 0,5 г 3 раза в день антибиотик обеспечивает эрадикацию возбудителя с МПК ≤0,5 мкг/мл. При дозировке 0,75–1,0 г 3 раза в день антибиотик обеспечивает эрадикацию возбудителя с МПК=1,0 мкг/мл. Особенности фармакокинетики таковы, что при дозах более 0,75–1,0 г повышения концентрации амоксициллина в плазме не происходит из-за насыщения механизмов абсорбции [21]. Таким образом, обеспечить эрадикацию патогенов с МПК более 1,0 мкг/мл невозможно, следовательно, такие бактерии следует считать клинически устойчивыми [16]. В России 9,7% пневмококков относятся к категории клинически устойчивых,

Таблица 1. Подходы к эмпирической терапии при неосложненных острых инфекциях дыхательных путей
Table 1. Approaches to the empirical treatment of uncomplicated acute respiratory infections

Подход к терапии	Клинический синдром	Комментарий
Отсроченная терапия амоксициллином	Фарингит	Обычно вирусная этиология
	Синусит	
	Средний отит	
Амоксициллин – стандартное назначение	Внебольничная пневмония легкой или средней степени тяжести при хорошей и быстрой доступности лечебных учреждений	Исключить вирусы и атипичные бактерии
Амоксициллин/клавуланат	Тяжелая внебольничная пневмония. Внебольничная пневмония любой степени тяжести при ограниченной доступности лечебных учреждений	При получении микробиологических данных сузить спектр

еще 6,8% для эрадикации требуются повышенные дозы [17]. Аналогичные расчеты показывают, что для эрадикации большинства β-лактамаз отрицательных изолятов *H. influenzae* также необходимы повышенные дозы. Эти данные обосновывают использование у взрослых для эмпирической терапии повышенных доз амоксициллина: 0,75–1,0 г 3 раза в день.

Фармакокинетика амоксициллина у детей изучена недостаточно. Среди педиатров идут дискуссии о целесообразности использования доз 50–60 или 80–90 мг/кг/сут. Следует признать, что четких микробиологических обоснований использования тех или других режимов дозирования препарата у детей нет, но существуют косвенные аргументы в пользу использования повышенных доз. Исходя из общих закономерностей фармакокинетики для обеспечения в крови тех же концентраций препаратов, что и у взрослых, детям требуются большие дозировки (в пересчете на 1 кг массы тела). При дозе 3 г/сут взрослый с массой тела 70 кг получит 43 мг/кг амоксициллина в сутки. Таким образом, для детей доза 80–90 мг/кг/сут представляется вполне адекватной для эрадикации как чувствительных патогенов, так и патогенов со сниженной чувствительностью.

чувствительных патогенов, так и патогенов со сниженной чувствительностью.

Резюме. Ответы на поставленные во введении вопросы позволяют признать амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут препаратом выбора при острых инфекциях дыхательных путей у детей.

Мнение клинического фармаколога

Значение амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей. Фармакоэпидемиологическое исследование, проводившееся в Великобритании на протяжении 20 лет (1991–2012), показало, что амоксициллин является основным выписываемым препаратом при остром среднем отите и пневмонии. При этом его доля среди назначений с годами увеличивалась и достигала 80% от всех назначений антибиотиков [22]. Высокая востребованность препарата обусловлена тем, что он в наибольшей степени отвечает принципу «минимальной достаточности» – амоксициллин обладает высокой эффективностью в отношении ключевых бактериальных возбудителей, при этом оказывает минимальное воздействие на микробиом и, соответственно, в меньшей степени,

Таблица 2. Препараты выбора и альтернативные препараты при острых инфекциях дыхательных путей у детей
Table 2. Drugs of choice and alternative drugs for acute respiratory infections in children

Заболевание	Основные возбудители	Препарат выбора	Альтернативные препараты
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго – третьего поколения, макролиды
Острый бактериальный риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго – третьего поколения, макролиды
Острый стрептококковый тонзиллофарингит	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин, феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3 поколения, макролиды
Внебольничная пневмония (нетяжелая)	<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, 16-членные макролиды
	<i>M. Pneumonia</i>	Макролид	Доксициклин

чем другие препараты, приводит к «сопутствующему ущербу» — селекции резистентных штаммов среди представителей сапрофитной микрофлоры [2].

Российские клинические рекомендации предлагают амоксициллин в качестве препарата выбора для эмпирической терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите, остром среднем отите, остром бактериальном риносинусите и внебольничной пневмонии у детей (табл. 2) [23].

Важно отметить, что амоксициллин имеет очень широкий терапевтический диапазон. Ретроспективный анализ 50 случаев передозировки амоксициллина у детей в возрасте 1,5–5 лет показал, что прием препарата в дозе 250 мг/кг не ведет к серьезным нежелательными явлениям и не требует специального лечения [24].

Дозировка амоксициллина — история вопроса. История аминопенициллинов началась в 1959 г., когда было обнаружено ядро пенициллина и стало возможным создание на его основе полусинтетических препаратов. Ампициллин начал использоваться в 1961 г., амоксициллин — в 1972 г. Оба препарата сходны по химической структуре и обладают аналогичной активностью, но имеют важные фармакокинетические отличия: амоксициллин более быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте [25].

Дозы амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей в первые годы применения составляли всего 10–30 мг/кг/сут. В одном из первых исследований у детей было показано, что при остром среднем отите амоксициллин в суточной дозе 12–30 мг/кг/сут не уступает по эффективности ампициллину в дозе 50–70 мг/кг/сут. При этом частота нежелательных эффектов была в 3,25 раза чаще при использовании ампициллина [26]. Следует отметить, что для лечения детей с брюшным тифом изначально предлагалась существенно более высокая доза — 100 мг/кг/сут [27].

Первоначально дозы амоксициллина, как и других антибиотиков, определялись по динамике клинических проявлений, при этом не оценивалась эрадикация возбудителя. С началом изучения фармакокинетики антибиотиков выявилась принципиальная проблема: если концентрация препарата в очаге инфекции ниже МПК возбудителя, это ведет к рецидивам заболевания. Было установлено также, что концентрации амоксициллина в слизистой оболочке среднего уха составляли лишь 41% от концентрации в сыворотке крови [28]. Кроме того, было показано, что у детей после приема амоксициллина в дозе 30 мг/кг/сут (разделенной на 3 приема) в жидкости среднего уха не создается концентрация, достаточная для эрадикации *H. influenzae* [29]. Полученные данные потребовали пересмотра дозировки амоксициллина у детей. В частности, для лечения острого среднего отита у детей была рекомен-

дована доза 40 мг/кг/сут [28]. Следует отметить, что несмотря на появление в 70–80-х годах прошлого века новых пероральных антибиотиков (ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов второго — третьего поколения), амоксициллин оставался в качестве препарата выбора при инфекциях у детей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [28, 30].

В дальнейшем было отмечено, что применение амоксициллина в дозе 40–45 мг/кг/сут при остром среднем отите хотя и приводит, как правило, к клиническому успеху, но не обеспечивает эрадикацию пенициллинрезистентного пневмококка (PRSP) [31]. В США в связи с широким распространением таких штаммов еще в 1999 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендовано при остром среднем отите у детей использовать амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут [32].

Большой интерес представляет исследование, осуществленное у пациентов в возрасте от 3 мес до 5 лет с острым средним отитом, которым назначили амоксициллин в разовой дозе 13 или 30 мг/кг и через 2 ч определили концентрацию препарата в жидкости среднего уха. Увеличение разовой дозы в 2,3 раза приводило к повышению концентрации препарата в очаге инфекции в 6,4 раза [33]. Принципиально, что только при дозе амоксициллина 30 мг/кг концентрация превышала в среднем ухе 2 мг/л, что необходимо для эрадикации умеренно-резистентных штаммов пневмококка. Согласно актуальным рекомендациям EUCAST такая же концентрация необходима для эрадикации *H. influenzae* (не продуцирующей β-лактамаз) [16]. В то же время исследование, проведенное на лабораторных животных с индуцированной пневмококковой пневмонией, показало, что амоксициллин в дозе 15 мг/кг каждые 8 ч (45 мг/кг/сут) дает бактерицидный эффект в отношении пневмококка с показателями МПК от 2 до 4 мкг/мл [34]. Таким образом, изменение доз амоксициллина для лечения респираторных инфекций у детей происходило 2 раза: первый раз в результате изучения фармакокинетики препарата, второй — в связи с ростом доли PRSP.

Выбор дозы амоксициллина с учетом современной ситуации в России. В российских руководствах до недавнего времени рекомендуемая доза амоксициллина при острых инфекциях дыхательных путей у детей составляла 40–45 мг/кг/сут [35–37]. Это было связано с тем, что доля PRSP по данным крупных исследований, выполненных в 1999–2009 гг., составляла менее 11% [38]. В то же время рассматривалась возможность применения в ряде случаев и высоких доз — до 80–90 мг/кг/сут [36]. Анализ антибиотикотерапии пневмонии и острого среднего отита у детей показал, что практически при всех случаях неэффективности амоксициллина, в том числе защищенного, доза препарата составляла менее 45 мг/кг/сут [38].

Таблица 3. Доза амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при острых инфекциях дыхательных путей у детей
Table 3. Dose of amoxicillin and amoxicillin/clavulanate in acute respiratory infections in children

Заболевание	Факторы риска	Препарат выбора	Дозирование
Острый средний отит	Нет	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной PRSP	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 3 приема
	Риск инфекции, вызванной продуцентом β-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема (расчет дозы по амоксициллину)
Внебольничная пневмония (вызванная типичными возбудителями), острый бактериальный риносинусит	Нет	Амоксициллин	45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной PRSP	Амоксициллин	80–90 мг/кг/сут в 2–3 приема
	Риск инфекции, вызванной продуцентом β-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат	45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема (расчет дозы по амоксициллину)

Примечание. PRSP – пенициллинрезистентный пневмококк.

Поскольку в настоящее время в России наблюдается высокая частота PRSP, очевидно, что возросла потребность применения высоких доз амоксициллина. В ряде отечественных рекомендаций отмечена необходимость использования высоких доз амоксициллина (60–90 мг/кг/сут) в некоторых клинических ситуациях [2, 39]. Однако только в октябре 2018 г. в нашей стране в инструкции по медицинскому применению амоксициллина (Флемоксин Солютаб) впервые для детей была обозначена доза 90 мг/кг/сут (ранее высокие дозы амоксициллина допускались только в составе ингибиторзащищенных препаратов) [40].

Тактика антибиотикотерапия в различных клинических ситуациях

В педиатрической практике следует разделять инфекции, вызванные PRSP, и инфекции, вызванные продуцирующими β-лактамазы возбудителями, поскольку тактика антибиотикотерапия существенно различается. В качестве факторов риска инфекции, вызванной PRSP, в педиатрической практике рассматривают применение β-лактамов в предшествующие 3 мес, посещение ребенком дошкольного возраста детского учреждения и проживание ребенка в учреждениях круглосуточного пребывания. При наличии данных факторов риска требуется увеличение суточной дозы препарата. Применение амоксициллина/клавуланата в этом случае не увеличивает эффективность, но повышает частоту нежелательных эффектов.

К факторам риска возбудителя, продуцирующего β-лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), можно отнести рецидивирующее течение заболевания, неэффективная предшествующая антибактериальная терапия, осложненное течение болезни и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет и др.). При наличии у пациента факторов риска инфекции, вызванной продуцентом β-лактамазы, рекомендуется исполь-

зовать защищенные аминопенициллины или цефалоспорины третьего поколения [41]. Рекомендации по дозированию амоксициллина, в том числе ингибиторзащищенного, в различных ситуациях представлены в табл. 3.

Заключение

Анализ представленных в литературе данных позволяет сделать следующие выводы относительно применения амоксициллина при лечении острых инфекций дыхательных путей у детей:

- амоксициллин сохраняет высокую активность в отношении ведущих бактериальных возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*), в связи с чем остается препаратом выбора при большинстве острых инфекций дыхательных путей;
- необоснованный отказ от использования амоксициллина при респираторных инфекциях является ошибкой и сопряжен с определенными рисками (снижение эффективности, увеличение числа нежелательных эффектов, рост антимикробной резистентности, повышение стоимости лечения);
- минимальная суточная доза амоксициллина у детей для лечения инфекций, в этиологии которых играет роль пневмококк, составляет 45–60 мг/кг сут, применение препарата в более низкой дозе недопустимо;
- у пациентов детского возраста с риском заболевания, вызванного PRSP, а также с труднодоступным для антибиотиков очагом инфекции (острый средний отит) рекомендуется применение амоксициллина в дозе 80–90 мг/кг/сут;
- у пациентов с инфекцией, вызванной *H. influenzae*, рекомендованы только высокие дозы амоксициллина, в том числе ингибиторзащищенного;
- применение высоких доз амоксициллина безопасно и не требует дополнительных мер по контролю лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Роспотребнадзор. Статистические материалы. rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials, Ссылка активна на 21.02.2020. [Rosspotrebnadzor. Statistical outputs. rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials. The link is active on 21.02.2020. (in Russ.)]
2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100принт; 2016, 144. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobials in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. Moscow: Pre100print Publ.; 2016, 144 p. (in Russ.)]
3. Troeger C., Blacker B., Khalil I.A., Rao P.C., Cao J., Zimzen S.R.M. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(11): 1191–210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4
4. Chua K.-P., Fischer M.A., Linder J.A. Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ* 2019; 364: k5092. DOI: 10.1136/bmj.k5092
5. Dibner J.J., Richards J.D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci* 2005; 84(4): 634–643. DOI: 10.1093/ps/84.4.634
6. Cho I., Yamanishi S., Cox L., Methe B.A., Zavadil J., Li K. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488(7413): 621–626. DOI: 10.1038/nature11400
7. Baron R., Taye M., Besseling-van der Vaart I., Uji-Voortman J., Szajewska H. et al. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obesity: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2019; 1–15. DOI: 10.1017/S2040174419000722
8. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax* 2019; 74(6): 592–599. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212629
9. Biesbroek G., Tsvitsivadze E., Sanders E.A., Montijn R., Veenhoven R.H., Keijsers B.J. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11): 1283–1292. DOI: 10.1164/rccm.201407-12400C
10. Vissing N.H., Chawes B.L., Bisgaard H. Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(10): 1246–1252. DOI: 10.1164/rccm.201302-0215OC
11. Ari O., Karabudak S., Kalcioğlu M.T., Gunduz A.Y., Durmaz R. The bacteriome of otitis media with effusion: Does it originate from the adenoid? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 126: 109624. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109624
12. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
13. Sawada S., Okutani F., Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(12): 1199–1203. DOI: 10.1097/INF.0000000000002486
14. Dagan R., Leibovitz E., Fliss D.M., Leiberman A., Jacobs M.R., Craig W. et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(1): 43–50. DOI: 10.1128/aac.44.1.43-50.2000
15. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., Abughali N., Feris J., Leibovitz E. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(2): 95–104. DOI: 10.1097/00006454-200002000-00002
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf. The link is active on 21.02.2020.
17. Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1): 1–15. DOI: 10.1016/s0195-6701(98)90019-6
18. Beaugerie L., Flahault A., Barbut F., Atlan P., Lalande V., Cousin P. et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(7): 905–912. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01531.x
19. Huttner A., Bielicki J., Clements M.N., Fridmott-Møller N., Müller A.E., Paccaud J.-P. et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanate: properties, indications, and usage. *Clin Microbiol Infect* 2019; DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.028
20. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnik R., Morrissey I. 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
21. de Velde F., de Winter B.C., Koch B.C., van Gelder T., Mouton R.W., COMBACTE-NET consortium Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(10): 2909–2917. DOI: 10.1093/jac/dkw226
22. Berni E., Scott L.A., Jenkins-Jones S., De Voogd H., Rocha M.S., Butler C.C. et al. Non-Response to Antibiotic Treatment in Adolescents for Four Common Infections in UK Primary Care 1991–2012: A Retrospective, Longitudinal Study. *Antibiotics (Basel)* 2016; 5(3). DOI: 10.3390/antibiotics5030025
23. Jenne H.A., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Дронов И.А. Рациональная антибактериальная терапия при инфекциях дыхательных путей у детей в аспекте предупреждения антимикробной резистентности. *Вопросы практической педиатрии* 2019; 14(3): 73–80. [Gepp N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G., Dronov I.A. Rational antibacterial therapy for respiratory tract infections in children in the aspect of preventing antimicrobial resistance. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2019; 14(3): 73–80. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-73-80
24. Swanson-Bearman B., Dean B.S., Lopez G., Krenzelok E.P. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1): 66–67.
25. Jiben R. An introduction to pharmaceutical sciences production, chemistry, techniques and technology. Cambridge: Woodhead Pub, 2012; 239.
26. Howie V.M., Ploussard J.H., Sloyer J. Comparison of ampicillin and amoxicillin in the treatment of otitis media in children. *J Infect Dis* 1974; 129(Suppl): S181–184. DOI: 10.1093/infdis/129.supplement_2.s181
27. Scragg J.N. Further experience with amoxicillin in typhoid fever in children. *Br Med J* 1976; 2(6043): 1031–1033. DOI: 10.1136/bmj.2.6043.1031
28. Giebink G.S., Canafax D.M., Kempthorne J. Antimicrobial treatment of acute otitis media. *J Pediatr* 1991; 119(3): 495–500. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82074-8
29. Nelson J.D., Ginsburg C.M., Mclelland O., Clahsen J., Culbertson M.C.Jr., Carder H. Concentrations of antimicrobial agents in middle ear fluid, saliva and tears. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1981; 3(4): 327–334. DOI: 10.1016/0165-5876(81)90057-4
30. Bluestone C.D. Management of otitis media in infants and children: current role of old and new antimicrobial agents.

- Pediatr Infect Dis J 1988; 7(11 Suppl): S129-36. DOI: 10.1097/00006454-198811001-00002
31. *Friedland I.R., McCracken G.H.Jr.* Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994; 331(6): 377-382. DOI: 10.1056/NEJM199408113310607
 32. *Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S., Jacobs M.R., Jernigan D., Musher D.M. et al.* Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(1): 1-9.
 33. *Harrison C.J., Welch D.F.* Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(7): 657-658. DOI: 10.1097/00006454-199807000-00019
 34. *Abgueuen P., Azoulay-Dupuis E., Noel V., Moine P., Rieux V., Fantin B., Bedos J.P.* Amoxicillin is effective against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in a mouse pneumonia model simulating human pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(1): 208-214. DOI: 10.1128/AAC.00004-06
 35. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007; 462. [*L.S. Strachunskii, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov* (eds). Practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk: МАКМАХ Publ., 2007; 462. (in Russ.)]
 36. *Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Генне Н.А., Козлова Л.В., Козлов Р.С. и др.* Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2007; 3: 200-210. [*Baranov A.A., Bogomilskij M.R., Volkov I.K., Genne N.A., Kozlova L.V., Kozlov R.S., et al.* The use of antibiotics in children in outpatient practice. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2007; 3: 200-210. (in Russ.)]
 37. *Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В.* Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12(4): 329-341. [*Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V.* Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999-2009 (Results of Multicenter Prospective Study ПЕНА-Сус. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2010; 12(4): 329-341. (in Russ.)]
 38. *Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадля Д.Д., Рогова О.А.* Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология 2016; 13(5): 425-430. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636 [*Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Polyakova A.S., Chashchina I.L., Khokhlova T.A., Gadliya D.D., Rogova O.A.* Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2016; 13(5): 425-430. (in Russ.)]
 39. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Original-maket Publ., 2015; 64. (in Russ.)]
 40. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>, Ссылка активна на 21.02.2020. [The state register of medicines. <https://grls.rosminzdrav.ru>. The link is active on 21.02.2020. (in Russ.)]
 41. *Яковлев С.В.* Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотерапия 2019; 64(3-4): 48-58. [*Yakovlev S.V.* A new concept for the rational use of antibiotics in outpatient practice. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and chemotherapy) 2019; 64(3-4): 48-58. (in Russ.)] DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017

Поступила: 10.01.20

Received on: 2020.01.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.