

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 615.281.035:616.98

*Н. М. Грачева, А. А. Аваков, М. С. Петрова, Л. В. Пожалостина,
В. Т. Бобовникова, Л. М. Михайлова*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИКЛАВА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ



ГРАЧЕВА НИНА МИХАЙЛОВНА — профессор доктор медицинских наук руководитель клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ. Основные направления научной деятельности — вопросы клинической химиотерапии инфекционных болезней и побочные действия лекарств. Автор 6 монографий и книг.

Широкое распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов обуславливает актуальность разработки и введения в клиническую практику новых антибиотиков, эффективных в случаях заболеваний, вызванных резистентными возбудителями.

Одним из способов преодоления бактериальной резистентности к антибиотикам является использование ингибиторов бета-лактамаз, в частности клавулановой кислоты. К числу новых комбинированных препаратов относится Амоксиклав производства фирмы «ЛЕК» (Словения), в состав которого входят амоксициллин и клавулановая кислота.

Под нашим наблюдением находились 93 больных: 51 взрослый в возрасте 17—79 лет (19 мужчин и 32 женщины) и 42 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 14 лет.

Нозологические формы, при которых применялся Амоксиклав, представлены в табл. 1.

В нашем распоряжении имелся Амоксиклав в

форме таблеток (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты в 1 таблетке), а также в виде суспензии и капель для применения в педиатрической практике.

Амоксиклав применяли согласно инструкции: у взрослых в дозировке по 1 табл. 3 раза в день, у детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года — 1,25 мл капель каждые 8 часов, в возрасте от 1 года до 7 лет — 1/2 чайные ложки (2,5 мг) суспензии форте на прием, в возрасте 7—14 лет разовая доза составляла 1 чайную ложку (5 мл) суспензии форте.

Длительность курса лечения составляла в среднем 7—10 дней и определялась диагнозом, тяжестью течения заболевания и быстротой получения терапевтического эффекта. Эффект от проводимой терапии считали положительным в том случае, если в течение 2—3 дней уменьшались клинические признаки заболевания, вызвавшего назначение препарата; сомнительным — если благоприятное течение болезни не могло зави-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых больных

Нозологические формы	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Пневмония	5	11,9	21	41,2
Бронхит	12	28,6	6	11,7
Воспалительные заболевания ЛОР-органов	15	35,7	10	19,6
Коклюш	10	23,8	—	—
Профилактика гнойных послеоперационных осложнений	—	—	14	27,5
Всего...	42	100	51	100

сеть только от дачи испытуемого препарата или медикаментозной терапии в целом; отсутствие эффекта — если не отмечалась положительная динамика в течении болезни.

У взрослых препарат получали 27 больных с острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВЗ), осложненными пневмониями (21) и бронхитами (6). Течение заболевания у 19 больных этой группы было среднетяжелым и у 8 легким. У всех пациентов Амоксиклав применялся самостоятельно. У 21 больного применение Амоксиклава в комплексной терапии оказало положительный клинический эффект — улучшались общее состояние и самочувствие, уменьшалась интоксикация, на 3—5-й день лечения нормализовалась температура, исчезали клинические и рентгенологические признаки воспалительного процесса в легких, нормализовались показатели крови и мочи. У 4 больных эффект от проводимой терапии мы расценили как сомнительный, у 2 пациентов с пневмониями эффект отсутствовал, что потребовало отмены Амоксиклава и назначения антибиотиков-цефалоспоринов парентерально.

У 10 наблюдавшихся взрослых больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (ангина, синуситы) течение заболевания в 6 случаях было среднетяжелым и в 4 — легким. Положительный клинический эффект от применения Амоксиклава в комплексной терапии мы отметили у 8 пациентов; у одного больного эффект был расценен как сомнительный, и в одном случае эффект отсутствовал.

У 14 взрослых больных Амоксиклав применялся для антибиотикопрофилактики гнойных послеоперационных осложнений в предоперационной подготовке в дозировке по 1 табл. 3 раза в день в течение 3 дней либо по следующей схеме: 1 табл. утром до операции и по 1 табл. вечером и утром следующего дня после операции. Получены хорошие результаты: послеоперационный период (операции холецистэктомия, аппендэктомия, надвлагалищная ампутация матки) у всех больных протекал гладко, гной-

ных осложнений не наблюдалось.

Клинический эффект был оценен как положительный у 11 больных и в 3 случаях он оценен как сомнительный, поскольку наряду с Амоксиклавом применялись и другие антибактериальные препараты.

Опыт применения Амоксиклава в детской практике касается 42 пациентов, из которых у 17 имели место бронхолегочные заболевания воспалительного характера: у 5 — пневмония, у 12 — бронхиты, осложнившие течение ОРВЗ (аденовирусное заболевание, парагрипп, РС-вирусная инфекция). Поводом для назначения амоксиклава у 15 детей послужили заболевания ЛОР-органов: острый тонзиллит, средний катаральный отит, синусит. В соответствии со спектром антимикробного действия Амоксиклав у 10 детей был применен при коклюше.

На основании приведенных критериев эффективности у 32 (76,2 %) больных детей эффект терапии оценен как положительный и у 10 (23,8 %) как сомнительный.

Наиболее отчетливое положительное действие Амоксиклава наблюдалось при бронхитах и воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. Терапия Амоксиклавом при указанных нозологических формах в подавляющем большинстве случаев была эффективной.

Из 5 детей, получавших Амоксиклав для лечения очаговой бронхопневмонии, у 3 отмечалось положительное действие препарата: температура нормализовалась на 2—3-й день от начала терапии, на 4-й день исчезали физикальные изменения в легких, а к концу курса лечения — рентгенологические признаки пневмонии.

При бронхитах успех терапии зависел от характера сопутствующего заболевания. У 9 больных проявления бронхита купировались на 3—4-й день от начала терапии. Эффект в этих случаях оценен как положительный. Так как у 3 пациентов имело место более затяжное течение бронхита, мы расценили эффект терапии Амоксиклавом у этих больных как сомнительный.

Наиболее хорошие результаты были получены при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Амоксиклав был применен при тех формах гнойных ангин, при которых прежде назначались антибиотики в инъекциях. Во всех случаях терапии острых тонзиллитов эффект был хорошим. Нормализация температуры наблюдалась в первые дни с момента начала терапии, инфильтрация небных миндалин и патологический выпот исчезали к 4-му дню. Параллельно разрешению тонзиллита происходила нормализация гемограммы. Подобный быстрый эффект отмечен нами и при лечении гайморита. Использование Амоксиклава позволило избежать инъекций при гнойных ангинах и синуситах, что является существенным для детской практики.

Одним из показаний к антибиотикотерапии при

Таблица 2

Клиническая эффективность Амоксиклава у взрослых и детей при различных нозологических формах

Нозологические формы	Положительный эффект, %
Пневмония	76,9
Бронхит	72,2
Воспалительные заболевания ЛОР-органов	88
Коклюш	60
Профилактика гнойных послеоперационных осложнений	78,5

коклюше является препятствие колонизации *V. pertussis* на клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей. Для этой цели выбор антибиотиков ограничивается лишь теми препаратами, к которым возбудитель проявляет наибольшую чувствительность. Изучена чувствительность 38 штаммов *V. pertussis* к Амоксиклаву. Все исследованные штаммы оказались высоко чувствительны к данному препарату. Показаниями для проведения антибиотикотерапии при коклюше также являются осложнения, вызванные вторичной бактериальной флорой.

Исходя из показаний к антибиотикотерапии при коклюше, у 6 детей Амоксиклав использован в ранние сроки болезни с целью препятствия адгезии и колонизации возбудителя в дыхательных путях. Дети были в возрасте 3—4 месяцев. Коклюш у этих детей протекал в среднетяжелой форме.

Эффект лечения оценивался по срокам обратного развития кашля и был положительным в том случае, когда к концу курса отмечалось уменьшение числа и снижение тяжести коклюшных приступов, что проявлялось уменьшением дыхательной недостаточности, исчезновением цианоза лица во время приступов кашля и улучшением общего состояния и самочувствия больного.

У 5 детей на фоне применения Амоксиклава можно было отметить уменьшение клинических проявлений коклюша на 14—18-й день болезни, в то время как у детей того же возраста и тяжести сроки обратной динамики кашля при естественном

Таблица 3

Терапевтическая эффективность Амоксиклава (%)

Эффект от проводимой терапии	Дети	Взрослые
Положительный	76,2	78,4
Сомнительный	23,8	15,7
Отсутствует	—	5,9

Таблица 4

Сравнение побочных реакций при терапии Амоксиклавом и ампициллином у детей

Побочные реакции	Амоксиклав n=42	Ампициллин n=30
Аллергическая экзантема	3 (7,1 %)	6 (20 %)
Диарейный синдром	—	4 (13,3 %)
Кандидозный стоматит	1 (2,4 %)	—
Всего...	4 (9,5 %)	10 (33,3 %)

течении болезни в среднем составляют 34 дня.

Помимо воздействия на течение коклюша, у 4 больных Амоксиклав был применен для лечения бронхита, осложнившего течение коклюшной инфекции. Показанием для назначения Амоксиклава служил бронхит, обусловленный вторичной бактериальной флорой. О развитии бронхолегочных осложнений, связанных с вторичной бактериальной флорой, свидетельствовало появление обильных разнокалиберных влажных хрипов, изменение характера мокроты, нарастание явлений дыхательной недостаточности. Во всех указанных случаях терапия Амоксиклавом оказала положительный эффект. Несмотря на то, что бронхиты при коклюше, как правило, затяжные, плохо поддаются антибактериальной терапии, назначение Амоксиклава способствовало исчезновению аускультативных изменений к 5—6-му дню с момента начала терапии, уменьшению признаков дыхательной недостаточности и снижению тяжести самих «коклюшных» приступов.

Таким образом, при коклюше Амоксиклав может быть с успехом применен с целью воздействия на возбудитель коклюша и для терапии бронхита, осложнившего его течение. Суммарные показатели клинической эффективности Амоксиклава при различных заболеваниях и общий терапевтический эффект его применения представлены в табл. 2 и 3.

Переносимость Амоксиклава была удовлетворительной: всего у 9 (9,7 %) больных из 93 отмечались побочные явления, в том числе у 3 (7,1 %) детей и 4 (7,8 %) взрослых имела место аллергическая экзантема, у 1 (2,4 %) ребенка — грибковое поражение слизистой оболочки полости рта и у 2 (3,9 %) взрослых — диарейный синдром. Сравнение частоты и характера побочных реакций у детей при использовании отечественного препарата ампициллин и Амоксиклава выявило преимущество последнего (табл. 4). Число таких реакций на фоне терапии ампициллином было выше (33,3 % против 9,5 %).

Обращает на себя внимание отсутствие диарейного синдрома при использовании Амоксиклава в отличие от ампициллина. Токсических из-

Таблица 5

Чувствительность бактериальных культур (%) к некоторым антибиотикам, определяемая методом стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотика

Микроорганизмы (число штаммов)	Амоксилав	Ципрофлоксацин	Абактал	Таривид	Цефтизоксим	Тетрациклин	Левомецитин
Salmonella spp.	(28) 92,9	92,9	78,6	64,3	100	78,6	78,6
Shigella spp.	(30) 100	100	100	93,3	100	0	26,7
Klebsiella spp.	(15) 66,5	60,0	66,5	66,5	100	86,6	66,5
Hafnia	(15) 60,0	86,6	100	86,6	100	0	33,3
Citrobacter	(25) 92,0	92,0	100	92,0	72,0	80,0	84,0
Enterobacter	(28) 57,1	100	100	100	100	85,7	92,8
E. coli	(34) 100	94,1	100	100	100	70,5	70,5
Proteus spp.	(16) 87,5	100	100	100	87,5	37,5	50,0
S. aureus	(18) 100	100	100	100	100	50,0	—
S. epidermidis	(12) 100	100	100	100	—	—	—
Campilobacter spp.	(14) 100	100	100	100	100	—	—

менений со стороны крови и мочи нами не отмечено.

Проведено сравнительное определение чувствительности ряда патогенных и условно-патогенных бактерий и микроорганизмов (представителей нормальной микрофлоры) к Амоксилаву и ряду других антимикробных препаратов, в т. ч. фторхинолонов (табл. 5 и 6). Использовали бактериальные культуры, полученные в основном от больных клиники инфекционных болезней МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Изучение чувствительности проводили с помощью метода стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотика, на плотных питательных средах.

Наибольшую чувствительность к Амоксилаву проявляли сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка, кампилобактер, а также цитробактер, протей и стафилококки. Причем активность Амоксилава к указанным бактериям соответствует фторхинолонам и цефтизоксиму или близка к их

показателям. Значительное количество штаммов рода *Klebsiella*, *Hafnia*, *Enterobacter* устойчивы к действию Амоксилава.

Ввиду высокой частоты дисбиотических изменений кишечной микрофлоры в современных условиях представляют интерес данные, полученные при изучении чувствительности к Амоксилаву и ряду других антибиотиков бифидобактерий, лактобактерий, а также энтеробактерий, в т. ч. эшерихий, формирующих нормальный микробиоценоз кишечника.

Нами отмечено, что подавляющее большинство исследуемых штаммов бифидобактерий и все штаммы лактобактерий были устойчивы к Амоксилаву. В то же время цефтизоксим, рокситромицин, рифампицин, тетрациклин угнетают рост лакто- и бифидофлоры.

В заключение можно отметить, что Амоксилав является новым эффективным антибиотиком пенициллинового ряда, который может применяться у больных острыми респираторными вирусными заболеваниями, осложненными пневмониями, бронхитами, воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, коклюшем, а также в качестве средства антибиотикопрофилактики гнойных послеоперационных осложнений.

Амоксилав может назначаться: у взрослых — в дозировке по 625 мг 3 раза в день, у детей — в зависимости от возраста и тяжести течения заболевания, длительность курса — 7—10 дней.

Преимуществом Амоксилава является наличие детской формы (суспензия и капли), которая дает возможность широко использовать его в педиатрической практике.

При применении Амоксилава отмечается хорошая его переносимость больными — лишь в 9 (9,7 %) случаях наблюдались побочные явления.

Амоксилав может быть рекомендован в широкую медицинскую практику.

Таблица 6

Чувствительность (%) бифидофлоры, лактофлоры и энтеробактерий к некоторым антибиотикам, определяемая методом стандартных дисков, содержащих 5—10 мкг антибиотиков

Препарат	Bifidobacterium spp. (15)	Lactobacterium spp. (12)	Enterobacteriaceae spp. (113)
Амоксилав	6,6	6/и	90,2
Ципрофлоксацин	6/и	6/и	92,0
Абактал	6/и	6/и	91,1
Пефлацин	6/и	6/и	90,2
Таривид	6/и	6/и	81,4
Фосфомицин	6/и	6/и	61,9
Пипемидиновая кислота	6/и	6/и	100
Цефтизоксим	100	83,3	95,5
Тетрациклин	—	91,2	61,9
Рокситромицин	100	100	—
Рифампицин	—	100	—

Примечание. 6/и — без изменений.