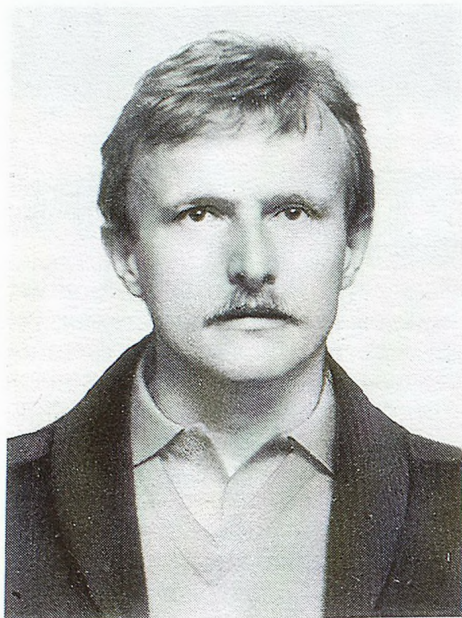


УДК 615.281.035+[616.6+616:2]—022—053.2—085.281

Райко Кенда¹, Маргарета Каплар², Алойз Грегориц³, Дора Йелер¹,
Тоне Кунстель¹, Мета Аццетто¹, Аленка Смоле⁴

ЛЕЧЕНИЕ АМОКСИКЛАВОМ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ОРГАНОВ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



Д-р РАЙКО КЕНДА родился в 1952 году в Любляне, Словения. Медицинский факультет в Любляне окончил в 1976 году. В 1983 году прошел усовершенствование в США, где специализировался в педиатрии. Степень магистра была присуждена ему в 1987 году. Сейчас он работает в качестве заместителя директора Городской детской больницы Университетского клинического центра в Любляне.

Область, которая особенно интересует его,— это педиатрическая нефрология, в частности урологические инфекции, являющиеся темой его докторской диссертации.

Введение

В последнее время широкое и часто необоснованное применение антибиотиков привело к тому, что значительно увеличилось число штаммов бактерий, устойчивых к одному или нескольким антибиотикам.

Одним из главных механизмов развития бактериальной устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином является образование бета-лактамаз, которые гидролизуют молекулу антибиотика [1]. С расщеплением бета-лактамной связи антибиотик теряет свою бактерицидную эффективность [2].

В последние годы растет число бактериальных штаммов, образующих бета-лактамазы, и таким образом лечение бета-лактамами антибиотиками все чаще становится неэффективным [3—4].

Открытие субстанций, способных к необратимому связыванию с бета-лактамазами, позволило бы решить проблему бактериальной устойчивости. Идея о таком решении проблемы появилась уже в 1956 году, однако клинически она стала осуществляться только в 1976 году, когда открыли клавулановую кислоту [5].

Клавулановая кислота является продуктом метаболизма грибка *Streptomyces clavuligerus*, она — конкурирующий необратимый ингибитор бета-лактамаз (типа 2, 3, 4 и 5, но не типа 1), которые образуют грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные штаммы бактерий [6]. Клавулановая кислота имеет бета-лактамную структуру, подобную амоксициллину, однако она не обладает бактерицидным действием. Хорошо комбинируется с амоксициллином. Проявляет большую склонность к бета-лактамазам, чем амоксициллин, и образует с ними устойчивые, неактивные комплексы. Таким образом предотвращается разложение амоксициллина [7—8].

Амоксиклав представляет собой комбинацию антибиотика широкого спектра амоксициллина и клавулановой кислоты в соотношении 4:1.

¹ Университетский клинический центр, Городская детская больница, г. Любляна

² «ЛЕК» (Любляна), Научный центр, г. Загреб

³ Общая больница Марибор, г. Марибор

⁴ Университетское учреждение по здравоохранению и социальной защите, г. Любляна

Ингибируя бета-лактамазы, клавулановая кислота препятствует гидролизу амоксициллина, и до того устойчивые штаммы бактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides spp.*) становятся вновь чувствительными к амоксициллину [9]. Оба ингибитора быстро всасываются после перорального применения, спустя 45 минут достигается максимальная концентрация в сыворотке, выделяются с мочой в активном виде, период полураспада для обеих субстанций составляет приблизительно 1 час [10, 11]. Такая комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты часто является лекарством выбора в лечении инфекций респираторных и мочевых органов в педиатрической практике, так как расширяет спектр действия амоксициллина и одновременно сохраняет традиционную нетоксичность пенициллина [11].

Целью исследований являлось сравнение эффективности Амоксиклава с другими часто применяемыми пероральными химиотерапевтическими средствами в лечении инфекций мочевых органов у грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков, а также в лечении инфекций респираторных органов у грудных детей и детей дошкольного возраста. Наряду с этим нас интересовала также частота побочных явлений и чувствительность выделенных бактерий к применяемым лекарствам.

БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проводились в трех различных группах. Во всех трех случаях шла речь об открытых, сравнительных опытах, где мы методом случайного отбора распределили детей в испытуемые и контрольные группы. В опыты не включали детей с известной сверхчувствительностью к применяемым лекарствам и детей, которые одновременно принимали какие-нибудь другие антимикробные лекарства, т. е. пораженных болезнью или находящихся в клиническом состоянии, которое могло бы оказать влияние на процесс лечения. Амоксиклав назначали в дозе 20—40 мг/кг веса тела в три приема в виде капель, суспензии или таблеток. Остальные лекарства давали по указаниям производителей. Лечение длилось 10 дней.

Первое исследование: грудные дети и дети дошкольного возраста с инфекциями мочевых органов

Исследование охватило 46 детей с бактериальной инфекцией мочевых органов. Их возраст — от 1 месяца до 7 лет, средний возраст составлял 3,6 года. Девочек было 38, а мальчиков 8. В основной (испытуемой) группе было 22 ребенка, а в контрольной — 24. Учитывая анамнез, клинические признаки, выделенную из мочи культуру и предварительные исследования, случаи

инфекции были разделены на четыре группы, а именно: первичные асимптоматические инфекции (4 случая), первичные симптоматические инфекции (30 случаев), повторяющиеся симптоматические инфекции с аномалиями мочевых органов (8 случаев) и повторяющиеся симптоматические инфекции без аномалий мочевых органов (4 случая). Между основной и контрольной группами не было статистически значимых различий относительно пола, возраста и вида инфекции ($p > 0,05$).

Основным условием для включения в опыт было наличие выделенного из мочи возбудителя, чувствительного одновременно и к Амоксиклаву, и к одному из сравниваемых химиопрепаратов, которым лечили детей из контрольной группы. Для сравнения мы применяли следующие химиопрепараты: котримоксазол, Левантин (нифуртоинол) и цефаклор. Котримоксазолом лечили 16 детей, цефаклором — 7 и нифуртоинолом — 1.

С 3-го по 5-й день лечения у всех больных провели посев мочи и повторили его через 7—14 дней после окончания лечения. В оценке успешности лечения учитывались только бактериологические результаты и побочные явления, потому что у всех больных клинические признаки во время лечения исчезли. Результаты расценивались как очень хорошие, когда промежуточные и конечные посевы были отрицательными и не было побочных явлений. Если при отрицательных результатах посева в промежуточных и конечных анализах имелись легкие побочные явления, результат считался хорошим. Результат лечения расценивали как неудовлетворительный, когда промежуточные или конечные посевы мочи были положительными и/или имелись тяжелые побочные явления.

Желая определить чувствительность бактерий к применяемым химиотерапевтическим средствам, в мае и июне 1990 г. нами были проанализированы все положительные анализы на мочевые культуры (117) из образцов мочи в Городской детской больнице. Выделенные бактерии были подвержены тесту агардиффундирующим методом по ICS (International Collaborative Study). Использовали питательную среду Мюллер — Хинтона (Торлак). Результаты оценивались по указаниям производителя дисков следующим образом: бактерии чувствительные (++) , частично чувствительные (+) или устойчивые (0) к химиотерапевтическому средству.

Второе исследование: дети и подростки с инфекциями мочевых органов

В исследование включили 44 ребенка и подростка обоих полов с острыми осложнениями и неосложненными инфекциями мочевых органов и с повторяющимися неосложненными инфекциями мочевых органов. Испытуемым было от 4 до 18 лет, средний возраст составлял 8 лет. Девочек было 39, а мальчиков — 5. 24 ребенка были

Таблица 1

Бактерии, выделенные из мочи 90 грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков с инфекцией мочевых органов

Изолированные бактерии	Основная группа		Контрольная группа	
	число больных	%	число больных	%
<i>E. coli</i>	42	88	43	88
<i>Enterococcus</i>	3	6	3	6
<i>Proteus mir.</i>	2	4	1	2
<i>Proteus spp.</i>	1	2	—	—
<i>Citrobacter</i>	—	—	1	2
Cocci	—	—	1	2
Всего...	48	100	49	100

пролечены Амоксиклавом, а 20 — котримоксазолом. Мы включили в опыт только тех больных, у которых микроорганизмы, выделенные из мочи, были чувствительны к Амоксиклаву или котримоксазолу. Основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту и виду инфекции ($p > 0,05$).

Результаты лечения считались очень хорошими, когда отмечалось субъективное и клиническое улучшение в течение первых 48 часов после начала лечения. Помимо того, характерная бактериурия исчезла к 5-му дню лечения, цитологические показатели анализа мочи значительно улучшены к концу лечения, а побочных действий лекарства не отмечалось. Как хорошие результаты оценивались случаи, когда появилось субъективное и клиническое улучшение к 4-му дню терапии и когда исчезла характерная бактериурия до конца лечения. Побочные действия лекарств были слабыми. Все остальные случаи считались неудовлетворительными результатами лечения. В эту группу включены также случаи с настойчивой инфекцией, суперинфекцией и повторной инфекцией в период лечения или в течение 14 дней после окончания лечения.

Таблица 2

Результаты лечения у 90 грудных детей, детей дошкольного возраста и подростков с инфекцией мочевых органов

Результаты лечения	Основная группа		Контрольная группа	
	число больных	%	число больных	%
Очень хороший	32	69,6	34	77,3
Хороший	5	10,8	1	2,2
Неудовлетворительный	9	19,6	9	20,5
Всего . . .	46	100	44	100

Таблица 3

Чувствительность *E. coli* к применяемым антибиотикам (в процентах)

Лекарство	Амокси- клав			Цефа- клов			Котри- мокса- зол			Нифур- тоинол		
Чувствительность	++	+	0	++	+	0	++	+	0	++	+	0
<i>E. coli</i> $n=100$	83	17	0	89	10	1	64	6	30	58	41	1

Примечание ++ — чувствительна, + — частично чувствительна, 0 — устойчива.

Третье исследование: грудные дети и дошкольники с инфекциями респираторных органов

Исследование охватило 63 детей с инфекцией респираторных органов. 5 детей болели инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, 44 ребенка — инфекцией нижних дыхательных путей, а 14 — комбинированной инфекцией. Возраст детей от 1 месяца до 6 лет, средний возраст составлял 18 месяцев. Девочек было 32, а мальчиков 31. В основной группе (применяли Амоксиклав) было 30 детей, а в контрольной (цефадроксил) — 33. Основная и контрольная группы статистически не отличались значительно между собой в отношении пола, возраста и локализации инфекции ($p > 0,05$).

Результаты лечения считались очень хорошими, когда появилось субъективное, клиническое и лабораторное улучшение болезни без побочных явлений. Результаты лечения были хорошими при тех же клинических и лабораторных параметрах, указанных выше, но с наличием слабых побочных явлений. Результаты считались неудовлетворительными, когда не было улучшения вышеуказанных параметров, при бактериологически доказанных суперинфекциях, реинфекциях или рецидивах (во время лечения или непосредственно после окончания лечения) или/и при более опасных побочных явлениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Инфекции мочевых органов

Для наглядности и потому что результаты обеих групп детей с инфекциями мочевых органов подобны, они даются здесь в объединенном виде. Согласно ожиданиям, бактерией, которую чаще всего выделяли из мочевой культуры была *E. coli* (у 94 % больных). В основной группе у 2 больных высевали из мочи 2 штамма микроорганизмов, а в контрольной — у пяти больных (табл. 1).

Таблица 4

Результаты лечения 63 грудных и маленьких детей с инфекцией респираторных органов

Результаты	Амоксиклав n=30	Цефадроксил n=33
Очень хороший+хороший	25 (83 %)	25 (75,6 %)
Неудовлетворительный	5 (17 %)	8 (24,4 %)

Лечение Амоксиклавом было успешным у 81 % больных, а лечение контрольными лекарствами у 79 % больных (табл. 2). Различия между испытуемой и контрольной группами не являлись статистически значимыми ($p>0,05$).

В целях выяснения чувствительности бактерий к наиболее часто используемым пероральным противомикробным средствам было проанализировано 117 положительных уринокультур. *E. coli* была выделена в 100 случаях, *Klebsiella spp.* — в 9, *Enterococcus* — в 8, *Proteus mirabilis* — в 7, *Staphylococcus epidermidis* — в 4, *Pseudomonas aeruginosa* — в 3, *Streptococcus agalactiae* — в 2 и *Citrobacter* — в 2 случаях. По одному возбудителю из чистой культуры высевалось 100 раз, по два вида бактерий — 16 раз, из одной культуры было высеяно три возбудителя. Так как число бактерий, за исключением *E. coli*, было незначительным для статистической обработки, а в нашем эксперименте была высеяна в подавляющем большинстве случаев именно *E. coli* (у 98 % больных), в табл. 3 представлена чувствительность *E. coli* к препаратам, которые использовались в эксперименте.

2. Инфекции респираторных органов

Лечение Амоксиклавом было успешным у 83 % больных, лечение цефадроксиком у 75,6 % (табл. 4). Различия между обеими группами не являются статистически значимыми ($p>0,05$).

3. Побочные явления

Частота и интенсивность побочных явлений во всех трех исследованиях приведены в табл. 5. В испытуемых группах было 14 случаев легких побочных действий, 5 случаев средней тяжести и 1 случай тяжелого побочного действия — всего 20 (26 %) случаев. В большинстве случаев речь шла о нарушениях пищеварения, только у одного больного проявились изменения на коже, а у двух речь шла о комбинации изменений на коже и нарушений пищеварения. Ни для одного симптома нельзя было с уверенностью утверждать, что он обусловлен терапией. Лечение прекратили из-за побочных действий у 2 больных с респираторными заболеваниями, леченных Амоксиклавом, и у 2 таких же больных, леченных цефадроксиком.

Таблица 5

Частота и интенсивность побочных явлений у 153 грудных детей, дошкольников и подростков с инфекцией мочевых или респираторных органов, леченных Амоксиклавом и контрольными лекарствами

Побочные явления	Амоксиклав n=76	Контрольные препараты n=77
Отсутствуют	56 (74 %)	68 (88 %)
Легкие	14 (18 %)	6 (8 %)
Средние	5 (7 %)	2 (3 %)
Тяжелые	1 (1 %)	1 (1 %)

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей инфекции респираторных органов являются самыми частыми бактериальными инфекциями. Второе место занимают бактериальные инфекции мочевых органов. Это та область, где накопился большой опыт эффективного применения амоксициллина и клавулановой кислоты. Анализ многочисленных статей показывает, что мочевые инфекции вылечиваются приблизительно у 95 % неотобранных больных и у 60—80 % больных с неосложненными и осложненными инфекциями мочевых органов [9], что подтверждает и наше исследование (81 %).

Предпосылкой хорошей клинической эффективности химиотерапевтического средства является чувствительность к нему бактерии. Лечащий врач, получивший результаты мочевой культуры раньше, чем антибиограмму, должен из соответствующих лекарств выбрать препарат, применение которого характеризуется наименьшей вероятностью появления у бактерии устойчивости к нему. Анализ мочевых культур в нашем исследовании показал высокий процент чувствительности *E. coli* к Амоксиклаву и цефаклору, немного меньший к нифуртоинолу и самый низкий к котримоксазолу.

Описанные результаты показывают, что Амоксиклав успешно лечит первичные и повторяющиеся инфекции мочевых органов у грудных детей, детей-дошкольников и подростков. Из-за высокой чувствительности самого частого возбудителя инфекции мочевых органов — *E. coli* — к Амоксиклаву лечение будет успешным и тогда, когда по различным причинам в нашем распоряжении имеются только "dip slide" методы (Uricult, Uriline, Uritest) без антибиограммы.

В лечении инфекций респираторных органов у грудных детей и детей-дошкольников Амоксиклав оказался более успешным и лучшим лекарством, чем цефадроксил, несмотря на то, что различия не являются достаточно большими для статистической значимости ($p>0,05$).

Средних и более тяжелых побочных явлений как у Амоксиклава, так и у контрольных лекарств,

мало, и из-за них лечения, за редким исключением, не надо прекращать. Немного побольше у Амокси-клава оказалось легких побочных явлений, в том числе легких нарушений пищеварения, которые, однако, не влияли на течение лечения. Во всяком случае Амоксиклав значительно расширил выбор антимикробных лекарств при лечении инфекций мочевых и респираторных органов в педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ball A. P., Davey P. G., Gedden A. M. et al. Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological and pharmacological study // *Lancet*.— 1980.— Vol. 1.— P. 620—623.
2. Barry A. L., Jones R. N. Bacterial Antibiotic Resistance Before and After Clinical Application in the United States // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1987.— Vol. 63.— P. 217—230.
3. Brogden R. N., Carmine A., Heel R. C. et al. Amoxicillin / clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use // *Drugs*.— 1981.— Vol. 22.— P. 337—362.
4. Hamilton Miller J. M. T. Beta-lactamases and their Clinical Significance // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1982.— Vol. 9, Suppl. B.— P. 11—19.
5. Meyers B. R. Bacterial Resistance: Exploring the Facts and Myths // *Bull. N. Y. Acad. Med.*— 1987.— Vol. 63.— P. 211—216.
6. Neu H. C. *Penicillins V.* // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed. G. L. Mandell et al.— New York: Willey, 1985.— P. 166—181.
7. Neu H. C., Fu K. P. Clavulanic acid a novel inhibitor of beta-lactamases // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1987.— Vol. 14.— P. 650—655.
8. Parker R. M., Eggleston M. Beta-lactamase Inhibitors: Another Approach to overcome Antimicrobial Resistance // *Infect. Control.*— 1987.— Vol. 8.— P. 36—40.
9. Reading C., Coole M. Clavulanic acid. A Beta-lactamase Inhibiting Beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1977.— Vol. 11.— P. 852—857.
10. Todd P. A., Benfield P. Amoxicillin / Clavulanic Acid. An Update of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use // *Drugs*.— 1990.— Vol. 39.— P. 264—307.
11. Wise R. Beta-lactamase inhibitors // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1982.— Vol. 9, Suppl. B.— P. 31—40.

Поступила 06.02.92

Материалы симпозиума «Амоксиклав — новый бета-лактамный антибиотик»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24—002—085.281

С. А. Булгаков, В. Е. Ноников, И. Д. Копылев

АМОКСИКЛАВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

НИИ Пульмонологии МЗ РФ, г. Москва



БУЛГАКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ — доктор медицинских наук заведующий лабораторией клинической фармакологии НИИ пульмонологии МЗ РФ. Занимается проведением клинических испытаний новых отечественных и зарубежных лекарственных препаратов. Является автором 91 научной публикации, в том числе 1 монографии.