

DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636

М.Д. Бакрадзе<sup>1, 2</sup>, В.К. Таточенко<sup>1</sup>, А.С. Полякова<sup>1, 2</sup>, И.Л. Чащина<sup>1</sup>, Т.А. Хохлова<sup>1</sup>, Д.Д. Гадлия<sup>1</sup>, О.А. Рогова<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций

## Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: bakradze.md@yandex.ru

Статья поступила: 27.05.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Амоксициллин, согласно как международным, так и отечественным рекомендациям, является препаратом выбора для лечения большинства внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. Тем не менее практика назначения антибиотиков на догоспитальном этапе в разных странах демонстрирует низкий уровень следования стандартам лечения внебольничных пневмоний и острого среднего отита (ОСО). **Цель исследования:** изучить спектр антибиотиков, назначаемых на амбулаторном этапе детям с пневмонией и ОСО, а также оценить их эффективность. **Методы.** Дизайн работы — наблюдательное исследование когорты детей, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии ( $n = 261$ ) и ОСО ( $n = 225$ ) в 2008–2015 гг. **Результаты.** Амоксициллин был назначен только 4,5% детей с типичной внебольничной пневмонией и 1% — с ОСО; вместе с парентеральными цефалоспоридами и амоксициллином/клавуланатом в адекватных дозировках стартовая терапия была начата всего в 34 и 25% случаев соответственно. Остальные дети лечились оральными цефалоспоридами 3-го поколения и макролидами с крайне низкой эффективностью (19 и 10% соответственно). Ввиду выраженного несоответствия спектра антибиотиков и их доз современным рекомендациям неэффективные стартовые назначения были сделаны при типичной пневмонии в 72%, а при ОСО — в 69% случаев. При атипичных пневмониях макролиды были назначены всего 19% больным. **Заключение.** Поскольку амоксициллин остается основным препаратом для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в эпоху роста их резистентности, он должен использоваться в качестве стартового препарата при типичных пневмониях и ОСО. Дозы амоксициллина, в т.ч. защищенного, не должны быть ниже 45 мг/кг в сут, а при риске устойчивости пневмококков — 80–100 мг/кг в сут. Следует также повышать знания педиатров в дифференциальной диагностике атипичных пневмоний.

**Ключевые слова:** дети, амоксициллин, внебольничная пневмония, острый средний отит.

**(Для цитирования:** Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чащина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлия 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)

## ОБОСНОВАНИЕ

Выбор противомикробного препарата при острых респираторных инфекциях (ОРИ) всегда эмпирический, основанный на знании основных бактериальных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Облегчают выбор публикуемые профессиональными сообществами рекомендации, которые периодически пересматриваются, прежде всего ввиду повышения резистентности возбудителей, в первую очередь пневмококков, к антибиотикам.

В последние 15 лет первое место среди антибиотиков первой линии, рекомендуемых для лечения внебольничных инфекций органов дыхания, занимает амоксициллин. Так, в рекомендациях Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика» (2002) при бактериальных ОРИ не рекомендовано применять тетрациклины и ко-тримоксазол

[1], к которым уже в 90-х гг. резко повысилась резистентность пневмококков и гемофильной палочки [2]. В качестве основных препаратов при бактериальных ОРИ рассматривался амоксициллин, а при атипичных инфекциях — макролиды, хотя их применение не исключалось и при инфекциях, вызванных чувствительными пневмококками. Эти рекомендации были оправданы сохранением высокого уровня чувствительности (> 90%) пневмококков к макролидам в первые годы XXI века [2].

В последующем в клинических рекомендациях «Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии» роль амоксициллина как препарата выбора (и амоксициллина/клавуланата для больных групп риска) была подтверждена, тогда как макролиды предлагалось использовать только для лечения атипичных пневмоний или в качестве замены β-лактамов при аллергии к ним

[3]. В последние годы в связи с выраженным ростом резистентности пневмококков к макролидам [4, 5] они вообще не рассматривались российскими обществами педиатров, пульмонологов и отоларингологов для лечения бактериальных ОРВИ, в т.ч. пневмоний (кроме атипичных) [6–8].

Аналогичны рекомендации и профессиональных сообществ других стран. Так, в США общества педиатров и инфекционистов не рекомендуют макролиды при отитах и риносинуситах — препаратами выбора названы только амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Для лечения острого среднего отита (ОСО) и синусита указываются амоксициллин и другие пенициллины, а макролиды — только при аллергии к пенициллинам [9, 10]. В США, Франции и Великобритании для лечения пневмонии используют амоксициллин (с/без клавуланата); макролиды не входят в число препаратов 2-го ряда и рекомендуются только при атипичных пневмониях [11–13].

Во многих исследованиях показано, что практика назначения антибиотиков может сильно отличаться от рекомендуемой. Так, в Москве в первом десятилетии XXI века 1/3 детей с пневмонией получала в амбулаторных условиях макролиды, 1/3 — амоксициллин/клавуланат, тогда как амоксициллин был назначен лишь 8% больных [14]. Опубликованы сходные данные опросов педиатров, а также анализа назначений при внебольничной пневмонии у взрослых [15, 16]. В США за 1994–2007 гг. макролидами лечили 1/3 детей с внебольничной пневмонией, пенициллинами — 14%, тогда как цефалоспорины, доля которых в структуре назначений антибиотиков росла на протяжении последних 7 лет, использовали у 22% больных [17]. В центрах неотложной помощи амоксициллин при внебольничных пневмониях получал только каждый пятый пациент [18]. Еще большее отклонение в назначениях от рекомендаций выявлено в работе 2015 г.: макролиды получали 47% детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией [19]. Лучшее положение наблюдается во Франции:

макролиды при внебольничной пневмонии назначали лишь 4% врачей, более 90% отдавали предпочтение β-лактамам, при этом в 95% случаев использовались их адекватные дозы (80–100 мг/кг в сут). При этом большинство педиатров (63%) использовали амоксициллин/клавуланат, тогда как амоксициллин — всего 25% опрошенных [20].

Следует, однако, отметить, в этих и подобных им работах, не приведены данные об эффективности тех или иных противомикробных препаратов. Более того, судить о правомерности назначений весьма трудно, поскольку доля макролидов, назначенных для лечения пневмоний, зависит от доли атипичных инфекций в структуре причин этой болезни. Так, в Финляндии доля атипичных пневмоний у детей в возрасте старше 5 лет превышает 50% [21], т.е. следует ожидать, что в этой возрастной группе макролиды будут применяться значительно чаще.

В научной литературе приводятся отдельные наблюдения неэффективности макролидов при пневмококковой инфекции [22, 23]. Однако, на практике, на фоне массового неоправданного назначения антибиотиков детям с вирусной инфекцией оценить их эффективность затруднительно.

В приведенных выше рекомендациях парентеральные цефалоспорины 2–3-го поколения упоминаются как возможное назначение при осложненных пневмониях и отитах. В некоторых рекомендациях в качестве альтернативы указывают на оральные цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор, цефдинир) [11]. Оральные цефалоспорины 3-го поколения — цефиксим и цефтибутен — для лечения пневмоний и отитов **не рассматриваются вообще** ввиду указанного в соответствующих инструкциях по применению препаратов непостоянного их действия на пневмококки. Рекомендации по неприменению макролидов и оральных цефалоспоринов 3-го поколения при ОРВИ базируются на лабораторных данных о резистентности возбудителей, а также на отдельных наблюдениях их неэффективности.

Maya D. Bakradze<sup>1, 2</sup>, Vladimir K. Tatchenko<sup>1</sup>, Anastasia S. Polyakova<sup>1, 2</sup>, Irina L. Chashchina<sup>1</sup>, Tatiana A. Khokhlova<sup>1</sup>, Diana D. Gadliya<sup>1</sup>, Olga A. Rogova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Amoxicillin, the Main Drug for Treating Community-Acquired Pneumonia and Otitis Media, Recommended but Often Not Followed

**Background:** Amoxicillin is the drug of choice for treating the majority of community-acquired respiratory tract infections in children, including pneumonia and acute otitis media according to both international and national guidelines. Nevertheless, the practice of not following these guidelines is widespread. **Objective:** Our aim was to study a range of antibiotics prescribed prior to hospitalization to children with community-acquired pneumonia (CAP) and acute otitis media (AOM), and to evaluate their effectiveness. **Methods.** Observational study of children with hospital-verified diagnosis CAP or AOM. **Results.** Amoxicillin was prescribed to only 4.5% of children with CAP and 1% of patients with AOM; along with parenteral cephalosporines and amoxicillin/clavulanate in adequate doses therapy was started in 34 and 25% respectively. Other children received 3d generation oral cephalosporines or macrolides, which rendered a very low effectiveness (19 and 10% respectively). In view of a flagrant inconformity of the prescribed antibiotics and their doses to the guidelines, non-effective prescriptions were made for 72% of children with CAP and 69% — with AOM. For children with atypical pneumonia macrolides were prescribed in only 19%. **Conclusion.** Since amoxicillin remains the main drug for treating infections caused by an ever increasing number of resistant strains of *S. pneumonia* and *S. pyogenes*, it should be prescribed to children with CAP and AOM: its doses (as well as doses of amoxicillin/clavulanate) should be not less than 45 mg/kg/d, and in risk group patients — 80–100 mg/kg/d. The pediatricians' skills of differentiating atypical pneumonia should be improved.

**Key words:** amoxicillin, community-acquired pneumonia, acute otitis media, clinical efficacy.

**(For citation:** Bakradze Maya D., Tatchenko Vladimir K., Polyakova Anastasia S., Chashchina Irina L., Khokhlova Tatiana A., Gadliya Diana D., Rogova Olga 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. doi: 10.15690/pf.v13i5.1636)

Очевидно, что с этической точки зрения невозможно проведение сравнительного исследования с заведомо менее эффективным препаратом с целью количественной оценки его результативности. Нами проведен анализ эффективности разных антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и ОСО, госпитализированным в Научный центр здоровья детей.

Цель исследования: изучить соответствие существующим рекомендациям спектра антибактериальных препаратов, назначаемых на амбулаторном этапе детям с пневмонией и ОСО, а также оценить их эффективность.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включались все данные детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в круглосуточный стационар ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России с верифицированным при поступлении диагнозом внебольничной пневмонии или ОСО. Типичный/атипичный характер пневмонии устанавливался на основании клинических и рентгенологических данных, лабораторных исследований (наличие IgM-антител к микоплазме и хламидиям, нарастание титров антител в парных сыворотках), а также результатов лечения. Диагноз ОСО во всех случаях подтверждался отоскопически.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения диагностики и восстановительного лечения ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

### Источники данных

Учитывали все случаи внебольничной пневмонии и ОСО, зарегистрированные в период с января 2008 по декабрь 2015 гг.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* соответствие существующим рекомендациям антибактериальной терапии, назначенной на догоспитальном этапе, и ее эффективность.

*Дополнительные исходы исследования:* эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и ОСО, гладкое течение заболевания на фоне эффективного препарата или после замены им неэффективного средства.

### Методы регистрации исходов

Наименование антибиотика, назначенного на догоспитальном этапе, определяли со слов родителей и/или из записи в направляющем документе. При возможности определялась доза введенного препарата. Эффективным считали лечение, приводившее к нормализации темпера-

туры тела в течение 48 ч с последующим гладким течением. Неэффективностью лечения антибиотиком считалось сохранение лихорадки после 2 сут терапии, что служило поводом к смене противомикробного средства. У детей, поступавших с меньшим сроком лечения, мы продолжали ту же терапию, так же оценивая эффективность спустя 48 ч от начала терапии, анализируя дозы амоксициллина и его защищенной формы, поскольку часто сталкивались с дозозависимой эффективностью лечения.

### Этическая экспертиза

Процедура этической экспертизы протокола исследования не инициировалась.

### Статистический анализ

Результат терапии антибиотиками на догоспитальном этапе оценивался для каждого орального препарата и для каждой дозировки амоксинов с вычислением 95% доверительных интервалов и определением различий между соответствующими показателями эффективности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследовании были проанализированы данные 486 детей: 261 с внебольничной пневмонией и 225 с ОСО. У 163/261 (63%) пациентов пневмония расценена как типичная, у 98/261 (38%) — как атипичная, преимущественно вызванная микоплазмой. У 88/225 (39%) детей был диагностирован катаральный, у 137/225 (61%) — острый гнойный отит.

В возрасте до 3 лет было 125 детей с пневмонией, из них 98 (78%) с типичной, 27 (22%) с атипичной пневмонией, и 180/225 (80%) детей с отитом. Сроки поступления больных от начала заболевания представлены в табл. 1. Позднее поступление (после 5-го дня) было связано как с отсроченной диагностикой, так и с неэффективностью амбулаторно назначенного лечения.

На стационарном этапе лечение продолжали тем же антибиотиком в случае его эффективности, либо заменяли препаратом выбора из Федеральных и международных рекомендаций. У всех детей наступило выздоровление. У 4/225 (1,7%) детей с ОСО был выполнен парацентез.

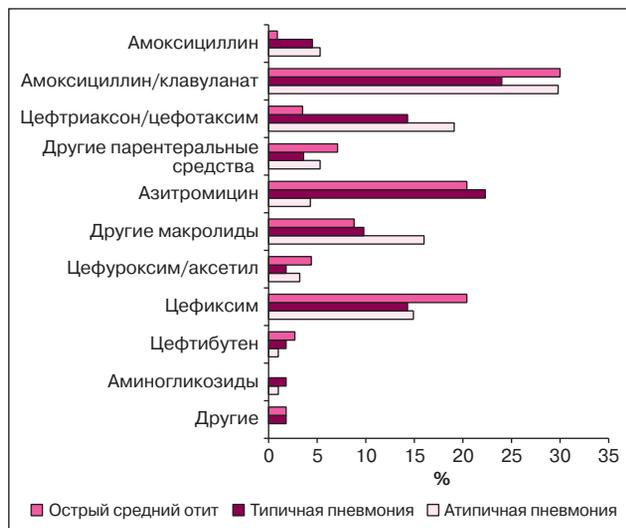
### Спектр назначаемых антибиотиков

На амбулаторном этапе антибиотики были назначены 268/486 (55%) пациентам (93 с типичной, 76 с атипичной пневмонией, 99 с отитом), из них 50/268 (19%) получали 2 и более антибактериальных препарата. Спектр антибиотиков при типичной и атипичной пневмонии представлен на рис. Из рис. очевидно, что врачи амбулаторного звена не делают различия между типичной и атипичной пневмонией: β-лактамы назначались чаще при атипичной, макролиды, наоборот, — чаще при типичной форме болезни, хотя они как раз рекомендованы для лечения атипичной пневмонии. Наиболее часто назначались цефалоспорины,

Таблица 1. Сроки поступления больных пневмонией от начала заболевания

Пневмония	Сроки поступления, сут				Всего
	1–2	3–4	5–6	≥ 7	
Типичная пневмония, абс. (%)	35 (21)	47 (29)	22 (13)	59 (36)	163
Атипичная пневмония, абс. (%)	6 (6)	12 (12)	22 (22)	58 (58)	98
Гнойный отит, абс. (%)	33 (24)	32 (23)	36 (26)	26 (19)	137
Катаральный отит, абс. (%)	23 (26)	20 (23)	16 (18)	29 (33)	88

**Рис.** Спектр антибиотиков, назначенных на амбулаторном этапе больным острым средним отитом, типичной и атипичной пневмонией



причем лишь в половине случаев использовались парентеральные препараты у детей, состояние большинства из которых врач оценивал как тяжелое. У 1/3 детей использовались оральные цефалоспорины 3-го поколения, которые, согласно инструкциям (к цефиксиму и цефтибутену), не показаны к применению при пневмонии из-за слабой активности в отношении пневмококков.

Цефалоспорины чаще всего использовались и при отитах: их получили 43/99 (43%) ребенка, причем в 31/43 (72%) случае это были оральные формы, чаще всего цефиксим.

Обращает на себя внимание тот факт, что рекомендованный как международными, так и отечественными согласительными документами в качестве первой линии терапии препарат амоксициллин был назначен только 4,5% пациентов с типичной внебольничной пневмонией и 1% больных отитом. В целом, соответствие рекомендациям имело место у 52% детей с типичной пневмонией, 42% с отитом и 19% детей с атипичной пневмонией.

### Эффективность терапии типичной пневмонии и острого среднего отита

Эффективность терапии оценена у 79/93 (85%) детей с типичной и у 55/76 (72%) — с атипичной пневмонией, а также у 85/99 (85%) больных ОСО. Как указано выше, отсутствие эффекта от лечения мы регистрировали при сохранении фебрильной температуры в течение 2 сут и более.

Парентеральные цефалоспорины использовали у 20 детей с типичной пневмонией и у 12 с ОСО — во всех случаях с быстрым эффектом (в течение первых суток); у одного ребенка пришлось прибегнуть к парацетезу.

Иную картину мы получили при анализе эффективности макролидов (табл. 2). Из 49 детей, получавших макролиды, у 44 (90%) лечение было неэффективным (95% ДИ 81,3–98,3).

Другие массово назначаемые в амбулаторных условиях препараты — оральные цефалоспорины 3-го поколения — оказались неэффективными у 31 (82%) ребенка из 38 (95% ДИ 69,3–93,9). Очевидно, что рутинное применение обеих групп препаратов при бактериальных ОРВИ недопустимо.

Назначение в клинике β-лактамов (амоксициллин или амоксициллин/клавуланат внутрь или внутривенно в дозе 60–100 мг/кг в сут) детям с неэффективностью макролидов и оральных цефалоспоринов дало эффект в 100% случаев.

Отсутствие эффекта от применения амоксициллина и амоксициллина/клавуланата на догоспитальном этапе отмечено у 37/65 (57%) детей (95% ДИ 43,3–67,5). Неуспех терапии типичной пневмонии и отита амоксицилином был четко связан с неверной дозировкой препаратов. Из 65 детей, получавших эти препараты, лишь 15 лечились в рекомендованных дозах (> 45 мг/кг в сут), из них лишь у 1 (7%) отсутствовал эффект от лечения (95% ДИ 0–19,3). Из 50 детей, получавших препараты в более низкой или неуставленной дозе (табл. 3), лечение оказалось неэффективным у 36 (72%) (95% ДИ 59,6–84,4). Очевидно, что применение дозировок ниже рекомендованных 45 мг/кг в сут приводит к неуспеху достоверно чаще, чем при назначении более высоких доз ( $p < 0,01$ ).

Выявленный высокий процент несоответствия инструкциям доз амоксициллина и амоксициллина/клавуланата еще в большей степени снизил эффективность

**Таблица 2.** Эффективность макролидов и оральных цефалоспоринов 3-го поколения у детей с типичной пневмонией и острым средним отитом ( $n = 87$ )

Заболевание	Острый средний отит		Пневмония типичная	
	Макролиды, $n = 23$	Цефиксим/цефтибутен, $n = 25$	Макролиды, $n = 26$	Цефиксим/цефтибутен, $n = 13$
Без эффекта	21	23	23	8
%	91,5	92,0	88,5	61,5
95% ДИ	80–100	81,4–100	76,3–100	45,1–87,9

**Таблица 3.** Эффективность разных доз амоксициллина и амоксициллина/клавуланата (по амоксициллину) у детей с типичной пневмонией и острым средним отитом ( $n = 65$ )

Заболевание	Отит			Пневмония типичная		
	Доза амоксициллина, мг/кг в сут $\geq 45$ , $n = 8$	$< 45$ , $n = 8$	Неизвестна, $n = 13$	$\geq 45$ , $n = 7$	$< 45$ , $n = 15$	Неизвестна, $n = 14$
Без эффекта	0	6	9	1	11	10
%	0	75,0	69,2	14,3	73,3	71,4
95% ДИ	0–7	45–100	49,3–88,9	0–40,2	50,9–95,7	47,7–95,1

стартовой терапии: эффективные стартовые назначения были сделаны при типичных пневмониях в 66%, а при отитах — в 75% случаев.

### Эффективность лечения атипичных пневмоний

Неэффективность применения β-лактамов зарегистрирована у 40 (73%) из 55 детей, которые получили лечение дома и поступили в клинику с температурой на фоне их введения (95% ДИ 62,3–83,1). Отсутствие эффекта от макролидов, назначенных амбулаторно, мы наблюдали лишь у 3 (20%) из 15 детей (95% ДИ 0–40,2) — все эти дети поступили с нормальной температурой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Выявлено выраженное несоответствие спектра антибиотиков и их доз современным рекомендациям по лечению пневмонии и ОСО. Макролиды и оральные цефалоспорины, а также дозы амоксинов ниже 45 мг/кг в сут при типичных пневмониях и ОСО, как и β-лактамы при атипичных пневмониях, делают неэффективными стартовые назначения при пневмониях в 70%, а при отитах — в 75% случаев. Повышение качества знаний педиатров в вопросах дифференциальной диагностики пневмоний и приверженность существующим рекомендациям по лечению пневмоний и ОСО — необходимый шаг в достижении эффективности их лечения.

### Обсуждение основного результата исследования

Представленные данные позволяют охарактеризовать спектр назначений антибактериальных средств у детей, госпитализируемых по поводу пневмонии и отита, что ставит вопрос о его соответствии назначениям всем больным с указанными болезнями, в т.ч. проходящим лечение на дому. Сопоставление наших данных с результатами исследований по лечению пневмоний в амбулаторных условиях демонстрирует большую степень совпадений: в работе Т.В. Спичак и соавт. [14] макролиды были назначены 1/3, β-лактамы — 2/3 больных; в работах С.А. Рачиной с соавт. [15, 16] показано неоправданно редкое назначение амоксициллина детям с пневмонией и отитом, а также взрослым с пневмонией. Таким образом, приведенные нами данные о спектре антибиотиков вполне сопоставимы с таковыми в амбулаторных условиях вне зависимости от того, был ли направлен ребенок в больницу или нет.

Выявленная нами низкая эффективность макролидов, оральных цефалоспоринов и низких доз амоксинов может отражать тот факт, что в стационар направляют преимущественно детей, не ответивших на введение антибиотиков. Это, однако, не так: по сложившейся в России практике, госпитализируются и ответившие на амбулаторное лечение дети с пневмонией и отитом. Из всех больных, получивших антибиотики до госпитализации, 39% пациентов с пневмонией и 34% с отитом поступили после снижения лихорадки.

Отсутствие различий в назначениях детям с типичной и атипичной пневмонией указывает на то, что педиатры не ориентируются на возможную этиологию пневмоний (рекомендованная тактика назначения β-лактама с последующим, в случае неэффективности, переходом на макролид, и наоборот, встретилась нам в единичных случаях). Подобная стартовая терапия часто оказывается неэффективной, приводит к излишним госпитализациям, а в ряде случаев — к более тяжелому течению типичной пневмонии из-за позднего введения адекватного препарата.

Очень низкий процент использования амоксициллина при отите и пневмонии, как сообщается другими авторами [14–16], нельзя объяснить ничем другим, как недостаточ-

ной осведомленностью врачей о современных рекомендациях, так и низким уровнем доверия к этому лекарственному средству. Значительно более частое использование амоксициллина/клавуланата (у 1/4 детей с пневмонией и у 1/3 с отитом) также может говорить о непонимании врачом цели введения ингибитора, который не имеет отношения к резистентности пневмококков. Добавление клавуланата к амоксициллину расширяет его антимикробный спектр в отношении выделяющих β-лактамазу штаммов возбудителей, в первую очередь в отношении *Haemophilus influenzae*; такие штаммы могут встретиться у детей в детских дошкольных учреждениях, а также у пролеченных антибиотиками ранее. Но массовое применение этого препарата нельзя считать рациональным, тем более что клавуланат вызывает расстройство кишечника, которые мы не наблюдаем при применении амоксициллина. К этому следует добавить, что адекватные дозы амоксинов ( $\geq 45$  мг/кг в сут) использовались менее чем в половине назначений, что также снизило эффективность лечения. Эффективность β-лактамов у некоторых детей (чаще при использовании амоксинов), вероятнее всего, связана с ошибкой в диагностике этиологии пневмонии либо с наличием смешанной инфекции; тем не менее существенно более высокая частота их неэффективности по сравнению с макролидами ( $p < 0,02$ ) лишь подчеркивает важность рекомендаций по лечению атипичных пневмоний. Три наблюдения неэффективности азитромицина можно объяснить устойчивостью возбудителя.

К сожалению, у педиатров России стали популярными оральные цефалоспорины 3-го поколения, несмотря на то, что в инструкциях к этим препаратам пневмония в качестве показания не обозначена. В них, однако, ОСО прописан в качестве показания с учетом значительной роли *H. influenzae*. Мы показали, что эффективность этих препаратов не достигает 20%, и это неудивительно — роль пневмококков при ОСО, особенно тяжелых, намного значительней, а *H. influenzae* занимает даже не 2-е место в заболеваемости в списке всех болезней ОСО, а третье! Но эти неэффективные препараты были назначены 1/3 детей!

Не меньшую тревогу вызывает широкое применение макролидов при типичной пневмонии и ОСО, несмотря на убедительные данные о росте резистентности пневмококков к этим препаратам. Эти сведения мало популяризируются среди врачей больниц и поликлиник: они, к сожалению, находятся под впечатлением рекламы некоторых макролидов и сообщаемых успехах их применения на ранних этапах заболевания. Согласно нашим данным, макролиды были назначены в 1/3 случаев при типичной пневмонии и ОСО, заведомо подвергая пациентов высокому риску неэффективности лечения.

Таким образом, несоответствующие современным рекомендациям стартовые препараты (или их дозы) были назначены на догоспитальном этапе 75% детей с ОСО, 66% больным типичной и 80% с атипичной пневмонией. Это диктует необходимость неотложного повышения знаний педиатров в области применения антибиотиков, а также повсеместного директивного внедрения Федеральных рекомендаций с постоянным аудитом текущей практики.

### Ограничения исследования

Ограничение нашего исследования связано с тем, что анализировались данные госпитализируемых детей; тем не менее, как показано выше, они соответствуют данным, полученным при исследовании спектра антибиотиков, назначаемого амбулаторным больным с данной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях быстрого роста устойчивости пневмококков к большинству антибиотиков амоксициллин остается единственным оральным препаратом, безусловно эффективным при вызванных им заболеваниях. Преимуществом амоксициллина является и то, что его дозировка может быть повышена (до 80–100 мг/кг в сут) в тех случаях, когда можно ожидать резистентности пневмококков. Наш опыт показывает, что амоксициллин оказывается эффективным даже при достаточно тяжелых пневмониях, так что к внутривенному введению препара-

тов приходится прибегать лишь при осложненных формах отита и пневмонии или у грудных детей, имеющих трудности приема лекарства внутрь.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактики. Научно-практическая программа. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002. — 68 с. [Ostrye respiratornye zabolvaniya u detei. Lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow: Mezhdunarodnyi Fond okhrany zdorov'ya materi i rebenka; 2002. 68 p. (In Russ).]
2. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т. 12. — № 4 — С. 1–13. [Kozlov RS, Sivaya OV, Krechikova OI, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: results of multicenter prospective study PEHASus. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12 (4):1–13. (In Russ).]
3. Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии / Под ред. Баранова А.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 592 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoi pediatrii. Ed by Baranov A.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 592 p. (In Russ).]
4. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и др. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae* // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2013. — Т. 5. — № 3 — С. 5–13. [Mayanskiy NA, Alyabieva NM, Ivanenko AM, et al. Bacterial etiology of acute otitis media in children below 5 years of age: the role of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric diagnostics*. 2013; 5 (3):5–13. (In Russ).]
5. Калининградская А.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др. Резистентность к антибиотикам и серотипы *Pneumoniae*, изолированные у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2015. — Т. 60. — № 1–2 — С. 10–18. [Kalininogradskaya AS, Belanov SS, Volkova MO, et al. Antibiotic resistance and serotype pattern of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiot Khimioter*. 2015;60 (1–2):10–18. (In Russ).]
6. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Лихорадящий ребенок (протоколы диагностики и лечения)*. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 288 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradyashchii rebenok (protokoly diagnostiki i lecheniya)*. Moscow: Pediatr; 2015. 288 p. (In Russ).]
7. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации / Под ред. С.В. Рязанцева — СПб.: Полифорум Групп; 2015. — 44 с. [Etiopatogeneticheskaya terapiya zabollevanii verkhnikh dykhatel'nykh putei i ukha: metodicheskie rekomendatsii. Ed by S.V. Ryazantsev St. Petersburg: Poliforum Grupp; 2015. 44 p. (In Russ).]
8. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
9. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
10. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
11. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.
12. infectiologie.com [Internet]. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Antibiotherapie par voie generale

- en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. 2005. [cited 2016 Sep 9]. Available from: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf).
13. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 (Suppl 2):ii1–ii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
  14. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничной пневмонии у детей современным стандартам // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2010. — Т. 2. — № 6 — С. 31–34. [Spichak TV, Kim SS, Katosova LK. Diagnostic criteria and conformity of treatment for community-acquired pneumonia in children with modern standards. *Pediatric diagnostics*. 2010;2(6):31–34. (In Russ).]
  15. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2016. — Т. 18. — № 1 — С. 20–32. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(1):20–32. (In Russ).]
  16. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2009. — Т.11. — №1 — С. 66–78. [Rachina SA, Kozlov RS, Shal EP, et al. Patterns of antibacterial therapy of community acquired pneumonia in hospitalized adults in different regions of Russia: lessons from multicentre pharmacoepidemiology study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2009;11(1):66–78. (In Russ).]
  17. Kronman MP, Hersh AL, Feng R, et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumoniae, 1994–2007. *Pediatrics*. 2011;127(3):411–418. doi: 10.1542/peds.2010–2008.
  18. Neuman MI, Shah SS, Shapiro DJ, Hersh AL. Emergency department management of childhood pneumonia in the United States prior to publication of national guidelines. *Acad Emerg Med*. 2013;20(3):240–246. doi: 10.1111/acem.12088.
  19. Saleh EA, Schroeder DR, Hanson AC, Banerjee R. Guideline-concordant antibiotic prescribing for pediatric outpatients with otitis media, community-acquired pneumonia, and skin and soft tissue infections in a large multispecialty healthcare system. *Clin Res Infect Dis*. 2015;2(1):1010.
  20. Dubos F, Delvart C, Mordacq C, et al. Evaluation des prescriptions dans la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2014;21(8):827–833. doi: 10.1016/j.arcped.2014.05.011.
  21. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*. 2004;9(1):109–114. doi: 10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x.
  22. Fischer GW, Bass JW, Arthur JD. Erythromycin for pneumonia — a troublesome recommendation. *Pediatrics*. 1980;66(1):154–155.
  23. Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in *Streptococci* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):455–475. doi: 10.1016/j.cl.2004.03.006.