

Практика использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината при респираторной патологии у детей: вопросы и ответы

К.М.Н. Н.Г. Колосова, Д.М.Н. А.Б. Малахов

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных респираторных заболеваний на фоне сокращения разработок новых антибиотиков представляет серьезную угрозу здравоохранению большинства стран мира. В связи с этим необходимо рациональное использование антибактериальных препаратов с учетом природной активности и приобретенной резистентности возбудителя, а также тяжести и осложнений заболевания. Альтернативой системному применению антибиотиков в ряде случаев является топическое использование препаратов. В статье рассматриваются вопросы применения, эффективности и безопасности тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА) при респираторных заболеваниях у детей. В России ТГА представлен препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать для инъекций и ингаляций. ТГА помогает улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, антибиотикотерапия, ингаляционная терапия, риносинусит, острый бронхит.

Для цитирования: Колосова Н.Г., Малахов А.Б. Практика использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината при респираторной патологии у детей: вопросы и ответы // РМЖ. 2017. № 19. С. 1360–1363.

ABSTRACT

Practice of using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for respiratory pathology treatment in children: frequently asked questions

Kolosova N.G., Malakhov A.B.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

The global spread of antibiotic resistance among pathogens of community-acquired respiratory diseases against the background of a reduction in the development of new antibiotics is a serious threat to public health in most countries of the world. In this regard, it is necessary to rationally use the antibacterial drugs taking into account the natural activity and acquired resistance of the pathogen, as well as the severity and complications of the disease. An alternative to the systemic use of antibiotics in some cases is the topical use of drugs. The article deals with the use, effectiveness and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) for respiratory diseases in children. In Russia, TGA is represented by the preparation Fluimucil®-antibiotic IT, and is available as a lyophilizate for the preparation of a solution that can be used for injections and inhalations. TGA helps to improve the course of the disease, in some cases avoid invasive procedures and reduce the use of systemic antibiotics.

Key words: respiratory infections, children, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, antibiotic therapy, inhalation therapy, rhinosinusitis, acute bronchitis.

For citation: Kolosova N.G., Malakhov A.B. Practice of using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for respiratory pathology treatment in children: frequently asked questions // RMJ. 2017. № 19. P. 1360–1363.

В последние годы проблема антибиотикорезистентности приобрела важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в т. ч. внебольничных респираторных заболеваний, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьезную угрозу здравоохранению большинства стран мира. В этой связи необходимо назначение антибиотиков с учетом природной активности препаратов и приобретенной резистентности возбудителя, а также тяжести и осложнений заболевания [1]. К основным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей у детей относится ограниченная группа микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

Однако этиология заболеваний в амбулаторной практике редко устанавливается, и терапия назначается эмпирически. При большинстве респираторных заболеваний (ОРВИ, острый ларингит, трахеит, бронхит, фарингит, острый ринит) системная антибиотикотерапия чаще всего не оправдана [2]. В то же время в ряде случаев острого тонзиллита и риносинусита назначение антибиотиков показано, но должно быть серьезно обосновано. В связи с этим обсуждаются возможности использования местных антибактериальных препаратов как альтернативы системным.

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА, препарат Флуимуцил®-антибиотик ИТ) при различных респираторных заболеваниях. И если ЛОР-врачи хорошо знакомы с данным препаратом, то у педиат-

ров опыт его применения недостаточен и часто возникают вопросы о правильном использовании и месте данного препарата в амбулаторной практике. На некоторые вопросы мы постараемся ответить.

Что из себя представляет ТГА?

ТГА – комплексный препарат, содержащий антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и прямой муколитик N-ацетилцистеин. После всасывания ТГА расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию [3]. Ацетилцистеин – муколитик, способный менять реологические свойства секрета за счет разрыва свободных сульфгидрильных групп мукополисахаридов мокроты, уменьшая ее вязкость. Кроме того, ацетилцистеин увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, разрушает бактериальные биопленки и препятствует их образованию. Препарат оказывает аналогичное действие на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях носоглотки и уха. Кроме муколитического, препарат обладает антиоксидантным действием за счет SH-группы, способной нейтрализовать окислительные токсины. Проникая внутрь клетки, ацетилцистеин дезацетилируется, высвобождая L-цистеин – аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты, предохраняет альфа₁-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воз-

действия НОСl – мощного окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов [3, 4].

В России ТГА представлен препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать для инъекций и ингаляций. Один флакон препарата содержит активное вещество тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат 810 мг (в пересчете на тиамфеникол – 500 мг) и вспомогательное вещество динатрия эдетат, к нему прилагается 1 ампула растворителя (вода для инъекций) [3].

К какой группе антибиотиков относится тиамфеникол?

Тиамфеникол – препарат из группы амфениколов, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомецетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но в отличие от него в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности. Широкий спектр действия амфеникола включает большинство грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*) и грамотрицательных аэробных (*Klebsiella spp.* и др.), анаэробных, атипичных бактерий (хламидии, микоплазмы, риккетсии), спирохет. Механизм действия фениколов связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке за счет воздействия на 50S субъединицу рибосом. Препараты действуют бактериостатически, но в высоких концентрациях способны оказывать бактерицидный эффект в отношении некоторых возбудителей (в частно-

ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ

Единственный комбинированный препарат в России, сочетающий муколитик и антибиотик



- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления*
- ➔ Возможности применения местно и в небулайзерной терапии:
 - ➔ местно при синуситах, экссудативных средних отитах**
 - ➔ в ингаляционной терапии при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах**

Антибиотик широкого спектра
Тиамфеникола глицинат - 500мг

Прямой муколитик
N-ацетилцистеин - 300мг

Активен в отношении всех
основных возбудителей инфекций
дыхательных путей *

Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика **

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

сти, пневмококка и гемофильной палочки) [3, 5–7].

Какова безопасность использования тиамфеникола в педиатрической практике?

Отсутствие нитрогруппы (NO₂) в молекуле тиамфеникола, с которой связывают развитие побочных эффектов при использовании хлорамфеникола (в частности, при апластической анемии), позволило снизить частоту нежелательных явлений, которые наблюдаются в редких случаях при системном использовании препарата. Анализ многолетнего использования препарата показывает, что на фоне системного применения тиамфеникола может развиваться незначительное обратимое снижение лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов (у 1,0–1,4% пациентов), а тяжелые нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения наблюдались лишь в единичных случаях, в десятки раз реже, чем при использовании хлорамфеникола [6–9].

Каковы показания к применению ТГА?

Флуимуцил®-антибиотик ИТ применяют для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами и сопровождающимися мукостазом [3]:

заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (экссудативный средний отит, синусит, ларинготрахеит);

заболеваний нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, бронхиолит, коклюш).

Препарат можно применять для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, при подготовке к бронхоскопии, после бронхоаспирации. При сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования, в т. ч. кавернозных очагов, при микобактериальных инфекциях.

Безопасность N-ацетилцистеина подтверждена многочисленными исследованиями в Cochrane Collaboration. Есть ли аналогичная доказательная база безопасности в отношении ТГА?

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования ТГА при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, как острых, так и хронических (риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита и др.) [4]. Имеются клинические данные об использовании препарата у взрослых и детей с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей и мукостазом (трахеобронхит), при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе [6, 8, 9].

Чем обусловлена эффективность препарата при ингаляционном введении?

Экспериментально установлено, что при аэрозольном пути введения препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ (500 мг) в течение часа достигается его концентрация в крови, сопоставимая с парентеральным применением. Это способствует высокой фармацевтической биодоступности. Процентное содержание препарата ТГА, связывающее протеины, составляет примерно 14%, обеспечивая оптимальные тканевые проникновения даже при респираторном распределении с соотношением концентрации антибиотика в ткани и плазме, близком к еди-

нице [3, 4, 9].

Как правильно использовать Флуимуцил®-антибиотик ИТ при ингаляции?

Для ингаляций необходимо использовать небулайзеры струйные или мембранного типа. Во флакон с препаратом необходимо добавить 4 мл воды для инъекций, которой укомплектовано лекарство. Разовая взрослая доза Флуимуцила®-антибиотика ИТ для ингаляций согласно инструкции к применению составляет 250 мг действующего вещества, а для детей – 125 мг. Для взрослых это соответствует 2 мл (половине) приготовленного средства на одну ингаляцию. У детей при необходимости увеличения объема ингалируемой смеси можно добавить 2 мл физиологического раствора. Оставшийся раствор можно хранить в течение суток в плотно закрытом флаконе в холодильнике. Препарат не рекомендуется смешивать с другими растворами в одной ингаляции [3].

Можно ли использовать Флуимуцил®-антибиотик ИТ для лечения бронхита у детей с бронхиальной астмой (совместно с бронхолитиками)?

При ингаляционном введении N-ацетилцистеина возможно возникновение бронхоспазма. В этом случае, а также при наличии синдрома бронхиальной обструкции рекомендуется отдельная ингаляция бронхолитика короткого действия (например, сальбутамола) или дополнительное назначение бронхолитиков внутрь [3].

Высока ли вероятность грибковых поражений дыхательных путей (особенно верхних) после использования препарата?

На сегодняшний день имеются экспериментальные данные о наличии у N-ацетилцистеина собственного бактерицидного и фунгистатического действия [7].

Как быстро развивается резистентность к препарату и есть ли данные по антибиотикорезистентности?

Устойчивость микроорганизмов к группе амфениколов развивается относительно медленно. Устойчивость к хлорамфениколу развивается чаще всего у энтеробактерий (20–60%), значительно реже у менингококков, нейссерий, грамположительных кокков (0,25–1%). Чувствительность *S. pneumoniae* к хлорамфениколу, по данным исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II, варьирует в пределах 92,3–94,1%. Уровень резистентности находится в прямой зависимости от широты использования и длительности применения лекарственных средств в соответствующих регионах и стационарах. Механизм развития резистентности заключается в изменении чувствительности фермента-мишени, инактивации хлорамфеникола ацетилтрансферазой (ферментом, который продуцирует устойчивые клетки, в частности, у резистентных грамположительных кокков), нарушении транспортных систем клетки, феномене выброса [7, 10].

Нужны ли дополнительные мероприятия по эвакуации мокроты у маленьких детей (до 3-х лет) при использовании препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ?

Применение муколитической терапии будет более успешным при соблюдении некоторых рекомендаций [2, 11].

- Ребенку необходим домашний режим, свежий, но не сухой воздух (возможно использование комнатных очистителей воздуха с увлажнением).
- Необходимо обеспечить ребенку прием достаточного объема жидкости. При отсутствии жажды необходимо обратить на это внимание врача. Дефицит воды

способствует сгущению слизи и мукостазу.

- Младенцам необходима частая перемена положения тела, массаж грудной клетки (поглаживания, вибрация, легкие похлопывания) в наклонном положении. Обязательно обеспечение свободного носового дыхания.
- Дети постарше при влажном кашле могут выполнять дыхательные упражнения, улучшающие выделение мокроты. При отсутствии температуры возможны прогулки на свежем воздухе – двигательная активность улучшит работу дыхательной мускулатуры.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Флуимуцил®-антибиотик ИТ продемонстрировал высокую эффективность при лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей, позволяет улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Литература

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100принт, 2016. 144 с. [Strategija i taktika racional'nogo primenenija antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike. Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. M.: Pre100print, 2016. 144 s.

(in Russian)].

2. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Герпе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с. [Kompleksnyj podhod k lečeniju i profilaktike ostryh respiratornyh infekcij u detej: Praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. prof. N.A. Gerpe, prof. A.B. Malahova. M., 2012. 47 s. (in Russian)].
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ФЛУИМУЦИЛ®-антибиотик ИТ, регистрационный номер П N012977/01-090609 [Instrukcija po medicinskomu primenjeniju preparata FLUIMUCIL®-antibiotik IT, registracionnyj nomer P N012977/01-090609 (in Russian)].
4. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route) // Int J Immunopathol Pharmacol. 2007. Vol. 20(3). P. 607–617.
5. Antibiotic and Chemotherapy / Edited by Roger G. Finch, David Greenwood, S. Ragnar Norrby and Richard J. Whitley: Saunders Elsevier. 2010. 960 p.
6. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. et al. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens // Arzneimittelforschung. 2001. Vol. 51 (4). P.315–324.
7. Mazzei T. Thiamphenicol: pharmacokinetic and safety considerations // GIMMOC. 2000. Vol. 4. P.15–19.
8. Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery // International journal of immunopathology and pharmacology. 2009. Vol. 22(2). P.303.
9. Grassi C., DeBenedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicolglycinate // Journal of chemotherapy. 2002. Vol. 14(3). P.279.
10. Козлов П.С. и др. Резистентность S. pneumoniae в России в 1999–2005 гг. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований в PeГАС-I и PeГАС-II // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006. Т. 8. №1. С.33–43 [Kozlov P.S. i dr. Rezi-stentnost' S. pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg.: rezul'taty mnogocentrovnyh prospektivnyh issledovanij PeGAS-I i PeGAS-II // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2006. T. 8. №1. S.33–43 (in Russian)].

Реклама

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



**ИСМП
2017**

**Ежегодный конгресс
с международным участием**

«КОНТРОЛЬ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП–2017)»

Конгресс включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ № 182 от 29.03.2017).

**Место проведения конгресса: Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).
Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», Т/ф.: +7 (495) 617-36-43/44;
Моб.: +7(962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (495) 332-01-44 - Храпунова Изабелла Александровна,
+7 (495) 332-01-46 - Суханова Анна Васильевна,
+7 (495) 332-01-54 - Дебабова Любовь Анатольевна,
E-mail: info@niid.ru

**14-15
ноября
2017
Москва**



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info

