

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: 25-ЛЕТНИЙ ПУТЬ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин/клавуланат (Аугментин) доступен уже более 20 лет и продолжает быть одним из самых значимых в клинике антибиотиков, в том числе при лечении инфекций дыхательных путей. Оба компонента были впервые синтезированы и объединены в комбинированный препарат компанией GlaxoSmithKline. Уникальность Аугментина состоит в сохранившейся за все время клинического применения высокой чувствительности к нему микроорганизмов, значимость которой сегодня увеличивается параллельно с растущей угрозой резистентности к макролидам и фторхинолонам.

Открытие и разработка амоксициллина/клавуланата

Первый доступный для клинического применения антибиотик бензилпенициллин (пенициллин G) был разработан в конце 1920-х годов. Несмотря на быстрое и широкое внедрение в клиническую практику пенициллина G, препарат был активен только против узкого спектра возбудителей: в основном, стрептококков, стафилококков и гонококков. Кроме того, пенициллин G нельзя было принимать внутрь из-за его нестабильности в кислой среде. Попытки модифицирования молекулы пенициллина путем использования в ферментативном процессе других предшественников были безуспешными.

В середине прошлого столетия после синтеза британской исследовательской лабораторией Beecham 6-аминопенициллиновой кислоты исследования по разработке полусинтетических пенициллинов привели к созданию в 1959 г. фенетициллина, а в 1960 г. — метициллина, первого β -лактамного антибиотика, устойчивого к стафилококковой β -лактамазе. Результатом дальнейших разработок стало открытие ампициллина — полусинтетического пенициллина для приема внутрь, активного в отношении грамотригативных возбудителей, таких как *H. influenzae*, *E. coli* и *S. typhi*.

Лаборатория Beecham продолжала разработку различных полусинтетических пенициллинов, и в 1972 г. был представлен амоксициллин — препарат с таким же широким антибактериальным спектром, как и ампициллин, однако обладающий значительно лучшей биодоступностью после приема внутрь. Амоксициллин по сравнению с ампициллином действовал быстрее против некоторых микроорганизмов и позволял достичь в два раза большей концентрации в плазме.

Ингибирующие β -лактамазы свойства клавулановой кислоты, высокая биодоступность и мощная активность в широком антибактериальном спектре амоксициллина были соединены в одной таблетке, содержащей амоксициллина тригидрат и калия клавуланат. В этой форме амоксициллин/клавуланат (Аугментин) был впервые выпущен на рынок Великобритании в 1981 г., а затем и во всем мире.

Амоксициллин/клавуланат сегодня

Амоксициллин/клавуланат активен в отношении непродуцирующих и продуцирующих β -лактамазы микроорганизмов, таких как *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. Эффективность препарата до-

казана в лечении инфекционных заболеваний мочеполовой системы, дыхательных путей и мягких тканей.

Сегодня амоксициллин/клавуланат чаще всего назначается в эмпирической терапии бактериальных инфекций дыхательных путей — внебольничной пневмонии и обострений хронического бронхита, острого бактериального синусита, острого среднего отита. Недавние исследования показали, что клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата при лечении инфекций дыхательных путей и острого среднего отита поддерживается на уровне 90% (Т. Schaberg и соавт., 2001; В. Roson и соавт., 2001; J.A. Hedrick и соавт., 2001). В большинстве случаев у докторов не всегда есть возможность быстро определить возбудителя инфекционного процесса и его чувствительность к различным антибиотикам. Тем более ценным становится применение Аугментина для эмпирической стартовой терапии.

Разработка оптимизированной дозировки амоксициллина/клавуланата

В начале применения дозировка Аугментина для взрослых была 250 мг амоксициллина 3 раза в день со 125 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли). На протяжении десяти лет соотношение амоксициллина и клавуланата изменяли согласно появляющимся данным клинических исследований. Однако в большинстве дозировок количество клавуланата оставалось на уровне 125 мг для взрослых и 3,2 мг/кг для детей (соответственно 250–375 мг и 6,4–10 мг/кг в сутки), так как такая доза оказалась достаточной для ингибирования клинически значимых β -лактамаз и защиты амоксициллина.

Для соответствия национальным стандартам дозировок амоксициллина в Европе (первоначально в Германии) и затем в США была зарегистрирована дозировка 500/125 мг (4:1) 3 раза в день. Затем было доказано, что для лечения легких и среднетяжелых бактериальных инфекций возможен прием Аугментина 625 мг 2 раза в сутки. Так появилась форма таблеток для 2-кратного приема — Аугментин BD (bi-daily). Для лечения тяжелых инфекций у взрослых впервые в Испании и Италии была представлена дозировка 875/125 мг с соотношением компонентов таблетки 7:1. Увеличение дозы амоксициллина по отношению к клавуланату с 4:1 до 7:1 удлиняет период времени, в течение которого поддерживается активность препарата в отношении продуцирующих бета-лактамазы микроорганизмов. Аугментин 875/125 мг при приеме два раза в день достигает больших максимальных плазменных концентраций и может в связи с этим обладать повышенной активностью в отношении патогенных микроорганизмов, имеющих высокую МПК. Интересен тот факт, что клавуланат в дозе 125 мг 2 раза в сутки эффективно подавляет бета-лактамазы, продуцируемые бактериями, т. к. активность бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, подавляется при очень низких концентрациях клавуланата. Помимо таблетированных форм на сегодняшний день существует и детская суспензия 228,5 мг/5 мл с соотношением амоксициллина и клавуланата 7:1 для удобного приема 2 раза в день.

Значительный рост распространенности резистентных штаммов *S. pneumoniae* в Америке и некоторых стра-

нах Західної Європи привел до створенню особливої форми Аугментина (Аугментин XR 2000/125 мг или SR 1000/125 мг) 2 рази в день з пролонгованим высвобождением амоксициллина, что позволило улучшить фармакокинетику и воздействовать не только на умеренно резистентные, но и на резистентные штаммы *S. pneumoniae*. Для решения проблемы резистентности в педиатрии была разработана высокодозовая суспензия Аугментин ES.

Сохранение клинической и бактериологической эффективности амоксициллина/клавуланата

Распространение во многих регионах мира резистентных к антибактериальной терапии штаммов респираторных патогенов приводит к пересмотру эффективности наиболее назначаемых препаратов. В литературе не описано случаев клинических неудач пенициллинотерапии инфекций респираторного тракта, вызванных резистентными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*, при назначении адекватных доз (J. Garau, 2001). Однако опубликованы многочисленные сообщения о таких случаях, доказанных бактериологически, у пациентов, которые получали антибактериальные препараты других групп (R. Dagan и соавт., 2001; J. Garau, 2003; J.R. Lonks и соавт., 2002). Сообщается о случаях неэффективной терапии внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, при назначении макролидов (J. Garau, 2001; J. Garau, 2003) и левофлоксацина (R. Davidson и соавт., 2002).

H. influenzae* u *M. catarrhalis

Амоксициллин/клавуланат был изначально разработан для расширения антибактериального спектра на продуцирующие β-лактамазы микроорганизмы. На протяжении 25 лет клинического применения важность этого свойства препарата возросла одновременно с увеличением распространенности во всех регионах мира штаммов, продуцирующих β-лактамазы. По данным Alexander Project, продукция β-лактамаз *H. influenzae* была на уровне 10–20% в России, Швейцарии, Испании и Великобритании, 20–30% — в США, Франции, Сингапуре, Саудовской Аравии и Гонконге; продукция β-лактамаз *M. catarrhalis* в 2001 г. варьировала от 88,9% в Германии до 100% во Франции и Гонконге.

В Alexander Project изучали также чувствительность *H. influenzae* и *M. catarrhalis* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. В период с 1992 по 2001 год чувствительность к амоксициллину варьировала от 78 до 86%, что отражало распространение продуцирующих β-лактамазы штаммов. Чувствительность же к амоксициллину/клавуланату была высокой на протяжении всего исследования (более 97%), а при назначении высоких доз препарата превышала 99%. *M. catarrhalis* (94% штаммов продуцировали β-лактамазы) была чувствительна к обычным дозам амоксициллина/клавуланата в 99% случаев, к высоким — в 100%. Полученные результаты иллюстрируют роль клавуланата в защите амоксициллина от разрушения бактериальными β-лактамазами. Dagan R. и соавт. (2000) сравнивали бактериологическую эффективность амоксициллина/клавуланата (45/6,4 мг/кг/сут за 2 приема в течение 10 дней) и азитромицина (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг в течение 4 дней) у 238 детей с острым средним отитом. Через 4–6 дней терапии у детей с установленным единственным патогеном *H. influenzae* бактериологическое излечение в группе амоксициллина/клавуланата было достигнуто в 86,7% случаев, в группе азитромицина — в 39,4% ($p=0,0001$). Более высокая бактериологическая эффективность амоксициллина/

клавуланата привела к достоверному увеличению клинической эффективности в отношении *H. influenzae* на 12–14 день ($p=0,01$).

S. pneumoniae

Постоянно высокая распространенность пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* на протяжении 1992–2001 гг. отмечена в Alexander Project (10–24%). При этом чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату оставалась на уровне 96,1%, а при назначении высоких доз препарата достигала 98,1%. Несмотря на небольшое различие, назначение высоких доз амоксициллина/клавуланата позволяет ожидать лучших результатов лечения при вероятности вовлечения резистентных штаммов, а также уменьшает риск их распространения. По данным Alexander Project, различие в эффективности стандартных и высокодозовых режимов было более очевидно в регионах с высокой распространенностью резистентных штаммов *S. pneumoniae*.

Развитие и распространение резистентности

Резистентность к β-лактамам *S. pneumoniae* развивается за счет изменений пенициллинсвязывающих белков (PBP), что приводит к снижению аффинности к антибиотикам данной группы. β-Лактамы различаются по своей способности к спонтанной селекции резистентных штаммов и к повышению резистентности штаммов с уже сниженной чувствительностью к β-лактамам. Так, в исследовании F. Siaoui et al. (1996) показано, что пенициллины (в том числе амоксициллин/клавуланат) обладают относительно низким потенциалом селекции мутантных штаммов *S. pneumoniae* с незначительным повышением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Напротив, некоторые цефалоспорины (цефиксим, цефуроксим, цефпродоксим, цефотаксим и цефаклор) индуцировали наряду с высокой частотой резистентных штаммов значительное повышение МПК, которая, тем не менее, для пенициллинов оставалась низкой или даже снижалась (F. Siaoui et al., 1996; G.A. Pankuch et al., 1998).

Нечувствительность к макролидам и фторхинолонам приобретает благодаря различным механизмам, сходным с таковыми при резистентности к пенициллинам. Однако резистентность к макролидам и фторхинолонам может селектироваться и при воздействии субингибирующих концентраций указанных антибиотиков. G.A. Pankuch et al. (1998) сравнивали селекцию резистентных штаммов при экспозиции амоксициллина/клавуланата по сравнению с азитромицином. Культивирование с амоксициллином/клавуланатом привело к повышению МПК (с 0,008 до 1,25 мг/л) только у одного из шести чувствительных к пенициллину штаммов, причем у остальных штаммов МПК оставалась стабильной. Для сравнения, азитромицин легко вызывал селекцию резистентных штаммов: МПК увеличилась у 8 штаммов из 10 с 0,03–4 до 0,5–256 мг/л. При изучении хинолонов Davied et al. (1999) установили, что ципрофлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин повышали МПК у 10 из 10 исследованных штаммов *S. pneumoniae*. Напротив, культивация с субингибирующими концентрациями амоксициллина/клавуланата привела к повышению МПК только у одного штамма из 10 после 24 поколений культур.

Подобные многоэтапные исследования резистентности проводились также для *H. influenzae*. Амоксициллин/клавуланат не индуцировал селекцию резистентных штаммов в отличие от азитромицина (10 из 10 штаммов) и кларитромицина (8 из 10 штаммов). Кроме того, при

експозиції азитромицину і кларитромицину дуже висока МПК (більше 256 мг/л) отмечена у 6 з 10 штамів (С. Clare et al., 2002).

На розвиток резистентності мікроорганізмів до антибіотиків важливу роль грає фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль препарату. Так, порівняльний аналіз даних Alexander Project і традиційної антибіотикотерапії в різних регіонах показав, що збільшення пеніцилінорезистентних штамів *S. pneumoniae* в Франції було прямо пропорційно збільшенню частоти призначення цефалоспоринов. Подібну ситуацію можна спостерігати і в відношенні макролідів з великим періодом напіввиведення. Наприклад, для азитромицину цей показник становить 68 годин, іншими словами, повна елімінація препарату з організму настає не раніше 14–20 днів після прийняття дози. На протязі всього цього часу концентрація в плазмі зберігається нижче МПК, що забезпечує "селекційне вікно" для розвитку нечутливих штамів (E.R. Wald, 1998; F. Vaquero, M.C. Negri, 1997; F. Vaquero, 1999).

В Alexander Project отмечена висока кореляція між резистентністю *S. pneumoniae* до макролідів і частотою призначення довго діючих макролідів, таких як азитромицин і кларитромицин ($r=0,896$). При цьому не виявлено кореляції з короткодіючими макролідами ($r=-0,099$) (F. Vaquero, 1999).

Застосування антибактеріальних препаратів з оптимізованим фармакокінетичним/фармакодинамічним профілем, таких як амоксицилін/клавуланат, максимізує ймовірність елімінації мікроорганізму і при цьому мінімізує час впливу на бактеріальні патогени субінгібіруючих концентрацій (P. Ball et al., 2002; J.R. Lonks et al., 2002).

Профіль безпеки

Амоксицилін/клавуланат зазвичай добре переноситься. Найбільш повний аналіз безпеки і переносимості провели Neu і соавт. (1993). Автори оцінили дані за безпекою з 374 звітів клінічних випробувань амоксициліну/клавуланату, опублікованих за період 1979–1992 рр., включивши 32 440 пацієнтів. У всіх дослідженнях застосовували режим дозування три рази на день. Побочні ефекти відсутні у більшості пацієнтів; у 8,4% відзначено диспепсичні явища. В 89 порівняльних дослідженнях частота відмови амоксициліну/клавуланату була порівнянна з такою інших антибактеріальних препаратів — 10 і 9% відповідно.

В дослідженні A. Calver et al. з участю 1191 дорослих пацієнтів показано, що частота побічних ефектів достовірно не відрізняється при призначенні амоксициліну/клавуланату 875/125 мг 2 рази на день або 500/125 мг 3 рази на день. Тем не менше у пацієнтів, що отримували препарат двічі на день, спостерігали тенденцію до зменшення частоти діареї (2,9 проти 4,9%, $p=0,28$).

Педіатричні дози амоксициліну/клавуланату також добре переносяться. Як і у дорослих, більшість побічних ефектів — шлунково-кишкові розлади — легкої ступеня тяжкості, які швидко проходять. В дослідженні з участю 3048 дітей до 14 років, які отримували дозу амоксициліну від 300 до 450 мг 3 рази на день, серйозних побічних ефектів відзначено не було (H. Dietz і соавт., 1999).

Порівняльне дослідження безпеки і переносимості високих доз амоксициліну/клавуланату в педіатрії (90/6,4 мг/кг/сут) порівняно з традиційними (45/6,4 мг/кг/сут) не виявило якихось відмінностей в частоті і характері побічних ефектів. Хоча доза амоксициліну в новій дозуванні збільшена майже вдвічі, кількість клавуланату залишилася такою ж, що пояснює порівняльну частоту діареї при призначенні високої і стандартної дозувань (G. Bottenfield і соавт., 1998).

Висновки

Розвиток і поширення антибактеріальної резистентності основних патогенів інфекційних захворювань дихальних шляхів значно знизив ефективність деяких широко використовуваних антибіотиків, в основному з субоптимальними фармакокінетичними і фармакодинамічними параметрами. Однак це не стосується амоксициліну/клавуланату, який після більш ніж 20 років клінічного застосування зберігав високу антибактеріальну ефективність. Оптимізовані для максимальної ерадикації збудителя параметри фармакокінетики/фармакодинаміки дозволяють не тільки збільшити частоту клінічного і бактеріологічного одужання, але і затримати розвиток і поширення резистентних штамів. Фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль амоксициліну/клавуланату забезпечує збереження антибактеріальної активності проти продуцентів β -лактамази штамів *H. influenzae* і *M. catarrhalis*, а також багатьох нозокоміальних штамів *S. pneumoniae* з зниженою чутливістю до пеніциліну. Величезна кількість інфекцій дихальних шляхів лікуємпірично, тому при виборі антибактеріального препарату важливо врахувати всі основні респіраторні патогени і можливу резистентність до антибіотиків.

Рекомендації щодо противірусної терапії інфекцій дихальних шляхів повинні бути засновані на принципі цільової бактеріальної ерадикації і відображати регіональну резистентність (P. Ball і соавт., 2002). Хоча керівництво щодо лікування респіраторних інфекцій не однакове в різних країнах, амоксицилін/клавуланат закономірно включений в керівні рекомендації (табл.). Це відображає високу клінічну і бактеріологічну ефективність препарату проти *S. pneumoniae* і продуцентів β -лактамази *H. influenzae* і *M. catarrhalis*. Крім того, амоксицилін/клавуланат — добре відомий препарат з встановленим профілем безпеки, призначений більш ніж 819 мільйонів пацієнтів у всьому світі. Можливість застосування високих доз амоксициліну/клавуланату, в частині розробленої пролонгованої форми, дозволяє частіше досягати успіху при лікуванні в патологічний процес резистентних мікроорганізмів і, що має величезне значення, мінімізувати селекцію і появу резистентних штамів в майбутньому. Унікальна комбінація амоксициліну/клавуланату, спочатку розроблена і вдосконалена сьогодні для боротьби з резистентними мікроорганізмами, продовжує залишатися цінним клінічним інструментом для лікування інфекцій дихальних шляхів.

В Україні Аугментин представлений кількома формами: Аугментин ВД таблетки 625 мг (500 мг амоксициліну і 125 мг клавуланової кислоти) №14; Аугмен-

Таблиця

Рекомендации ведущих мировых руководств по назначению амоксициллина/клавуланата в терапии инфекций дыхательных путей и острого среднего отита (A.R. White et al., 2004)

Показание	Руководство	Рекомендаци
Острый бактериальный синусит	Sinus and Allergy Health Partnership	Амоксициллин/клавуланат — эмпирическая терапия первой линии ОБС легкой и средней степени тяжести
Обострение хронического бронхита	WHO Model Prescribing Information	Амоксициллин/клавуланат — терапия выбора
Внебольничная пневмония	Spanish Society for Pulmonology and Thoracic Medicine	Амоксициллин/клавуланат — при нетяжелой пневмонии при вероятности резистентной флоры; при тяжелой пневмонии — независимо от вероятности резистентной флоры
Внебольничная пневмония	The French Infectious Disease Society (SPILF)	Амоксициллин у пациентов > 40 лет без сопутствующих заболеваний; амоксициллин/клавуланат — препарат выбора у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и у пациентов, требующих госпитализации
Внебольничная пневмония	American Thoracic Society	Амоксициллин/клавуланат + макролид для амбулаторного лечения взрослых пациентов при наличии дополнительных факторов риска, таких как сердечно-легочное заболевание или вероятность вовлечения резистентных <i>S. pneumoniae</i> или анаэробов
Острый средний отит	US Centers for Disease Control	Эффективность против <i>S. pneumoniae</i> — важнейший фактор выбора эмпирической терапии при этом заболевании; амоксициллин — препарат выбора благодаря его выгодному фармакодинамическому профилю в отношении резистентных <i>S. pneumoniae</i> , однако комбинация амоксициллина с клавуланатом также рекомендована, так как позволяет расширить антибактериальный спектр на продуцирующие β-лактамазы штаммы <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>
Средний отит	WHO Model Prescribing Information	Амоксициллин/клавуланат для лечения среднего отита — препарат выбора в регионах с широкой распространенностью продуцирующих β-лактамазу штаммы <i>H. influenzae</i> ; высокие дозы амоксициллина/клавуланата — терапия выбора при высокой распространенности пенициллинорезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i>

тин таблетки 100 мг (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) №14; Аугментин порошок для приготовления сиропа 228,5/5 мл (в 5 мл сиропа 200 мг амоксициллина и 28,5 мг клавулановой кислоты); Ауг-

ментин порошок для приготовления раствора для в/в инъекций — флаконы 600 мг (500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты) и 1200 мг (500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты).

По материалам White A.R. et al. Augmentin (amoxicillin / clavulanat) in the treatment of community-acquired respiratory tract infections: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) 53 Suppl. S1, 13-120.

Материал был ранее опубликован в медицинской газете "Здоров'я України" №3, 2007 г.