

В. К. Гаврисюк

ПЕНИЦИЛЛИНЫ, ИХ МЕСТО В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ СОГЛАШЕНИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПНЕВМОНИЙ И ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОЗЛ

ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Пенициллины относятся к обширному классу β -лактамов антибиотиков (β -лактамов), который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. β -лактамы антибиотиков в настоящее время составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее место в лечении большинства инфекций [1, 5]. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β -лактамовое кольцо.

β -лактамы оказывают бактерицидный эффект. Мишень их действия — пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов синтеза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерий. Пептидогликана и пенициллинсвязывающих белков в организме млекопитающих нет, в связи с этим специфическая токсичность в отношении макроорганизма у β -лактамов отсутствует.

Основной механизм резистентности к β -лактамам — ферментативная инактивация, связанная с продукцией микроорганизмами особых ферментов — β -лактамаз, разрушающие антибиотики. Разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β -лактамаз — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам.

Пенициллины подразделяются на природные и полусинтетические (табл. 1). В настоящее время природные пенициллины (бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин) применяются в лечении только инфекций известной этиологии — лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной. Часто приобретенной резистентности стафилококков к природным пенициллинам, связанной с продукцией β -лактамаз, сегодня достигает 60–90 % [5].

По антимикробному спектру оксациллин близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности. Принципиальным отличием оксациллина является его устойчивость к стафилококковым β -лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая пенициллинорезистентный *S. aureus* — PRSA) — возбудителей внебольничных инфекций. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β -лактамаз, а с появлением атипичных пенициллинсвязывающих белков (метициллинорезистентный *S. aureus* — MRSA). Оксациллин применяют при подтвержденных или предполагаемых стафилококковых инфекциях различной локализации (при подтверждении чувствительности к оксациллину или при незначительном риске распространения метициллинорезистентности) [1].

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства

Enterobacteriaceae — *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*, для которых характерен низкий уровень хромосомных β -лактамаз.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Вместе с тем аминопенициллины подвержены гидролизу всеми β -лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также некоторых анаэробов. Кроме того, ингибиторорезистентные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β -лактамаз: стафилококков, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. В связи с этим ингибиторозащищенные пенициллины, и прежде всего — амоксициллин в комбинации с калиевой солью клавулановой кислоты, в настоящее время занимают важное место в лечении инфекционных заболеваний дыхательной системы [2, 4].

Основные показания для применения аминопенициллинов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обосновано при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β -лактамазопродуцирующих микроорганизмов [1, 5].

Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

В настоящее время пульмонологи имеют уже немалый опыт применения таких препаратов. Заслуживает внимания сравнительно новая пероральная форма — препарат Амоксиклав® 2х компании "Sandoz".

До настоящего времени амоксициллин / клавуланат назначали по 375 мг (в соотношении 2 : 1), а позднее — по 625 мг (в соотношении 4 : 1) каждые 8 часов (табл. 2). Суточная доза клавуланата в этом случае была более высокой, чем, как оказалось, необходимо для инактивации β -лактамаз. В то же время высокое содержание клавуланата приводит к повышению частоты нежелательных явлений и, прежде всего, желудочно-кишечных расстройств.

Применение препарата Амоксиклав® 2х, содержащего 875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата в соотношении 7:1, позволяет увеличить концентрацию антибиотика и за счет этого повысить эффективность лечения, в том числе и при тяжелых инфекциях, а также улучшить переносимость препарата за счет уменьшения концентрации ингибитора.

Эффективность карбенициллинов также ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных β -лактамаз. В связи с этим клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами синегнойной палочки — в комбинации с аминогликозидами и фторхинолонами.

Таблица 1

Классификация пенициллинов

ПРИРОДНЫЕ	ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ
Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли	<i>Изоксазолилпенициллины</i>
Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)	Оксациллин
Бензатин бензилпенициллин	<i>Аминопенициллины</i>
Феноксиметилпенициллин	Ампициллин, Амоксициллин
	<i>Карбоксипенициллины</i>
	Карбенициллин, Тикарциллин
	<i>Уреидопенициллины</i>
	Азлоциллин, Пиперациллин
	<i>Ингибиторозащищенные пенициллины</i>
	Амоксициллин / клавуланат
	Ампициллин / сулабактам
	Тикарциллин / клавуланат
	Пиперациллин / тазобактам

Таблица 2

Суточные дозы антибиотика и ингибитора при использовании различных препаратов амоксициллина / клавуланата

Препарат	А : КК	Режим дозирования	Суточная доза (мг)	
			амоксициллин	клавуланат
Амоксиклав® 375	2 : 1	8 ч	750	375
Амоксиклав® 625	4 : 1	8 ч	1500	375
Амоксиклав® 2х	7 : 1	12 ч	1750	250

Уреидопенициллины в комбинации с аминогликозидами также применяются при синегнойной инфекции [5].

Пенициллины занимают видное место в отечественных и международных соглашениях по лечению пневмоний и инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких [3, 9, 10, 11, 17].

В области стратегии эмпирической антибактериальной терапии негоспитальных пневмоний существуют руководящие положения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [10]. Они, в основном, отличаются друг от друга тем, что в американском документе для лечения больных пневмонией нетяжелого течения в качестве препаратов выбора рекомендуются макролиды, в европейском — β -лактамы.

Кроме того, существуют соответствующие национальные документы. В нашей стране — это приказ Министерства здравоохранения № 499 от 28.10.2003 г. [3]. В настоящее время подготовлен проект нового приказа. Его основные положения применительно к пневмониям недавно опубликованы в двух номерах Украинского пульмонологического журнала [6, 7].

В таблице 3 представлены препараты выбора и альтернативные антибиотики, рекомендуемые для лечения больных негоспитальной пневмонией (НП), которые распределены на четыре группы в зависимости от тяжести течения НП, наличия или отсутствия сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов.

В I группе (с нетяжелым течением, без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов) в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин или макролид *per os*, во II группе (с нетяжелым течением, с наличием сопутствующей патологии и/или других модифицирующих факторов) — амоксициллин / клавулановая кислота или цефуроксим аксетил *per os*, в III группе — защищенный аминопенициллин + макролид или цефалоспорины II–III поколения + макролид внутривенно или внутримышечно, в IV группе — защищенный аминопени-

Таблица 3

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик, 2006)

Группа больных	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
I группа (с нетяжелым течением, без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Пероральный прием: <i>амоксициллин</i> или макролид	Пероральный прием: фторхинолон II–IV поколения
II группа (с нетяжелым течением, с наличием сопутствующей патологии и/или других модифицирующих факторов)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	Пероральный прием: <i>амоксициллин</i> / клавулановая кислота или цефуроксимаксетил	Пероральный прием: макролид или фторхинолон III–IV поколения, или цефтриаксон (при невозможности перорального приема других препаратов)
III группа (госпитализированные в терапевтическое отделение с нетяжелым течением НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Атипичные возбудители, Грамнегативные энтеробактерии	Парентеральное применение (в/м, в/в): <i>аминопенициллин</i> , преимущественно защищенный + макролид или цефалоспорины II–III поколения + макролид	Внутривенное применение: фторхинолон III–IV поколения
IV группа (госпитализированные в отделение интенсивной терапии и реанимации с тяжелым течением НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , Грамнегативные энтеробактерии, <i>Pseudomonas</i> spp., Полимикробные ассоциации	Внутривенное применение: <i>Защищенный аминопенициллин</i> + макролид или цефалоспорины III поколения + макролид При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> : (в/в) цефалоспорины III–IV поколения + аминогликозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутривенное применение: фторхинолон III–IV поколения + β -лактамы В/в: цефалоспорины III–IV поколения + аминогликозид + макролид

циллин + макролід или цефалоспорин III покоління + макролід внутрішньо (при підозрі на синегноїну інфекцію — цефалоспорин III–IV покоління + аміноглікозид + ципрофлоксацин или левофлоксацин) [6, 7].

Таким образом, в лечении больных НП всех клинических групп в качестве препарата выбора рекомендуется аминопенициллиновый антибиотик.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования лечения антибиотиками обострений ХОЗЛ продемонстрировали незначительное влияние антибиотиков на функцию легких [14], вместе с тем показали значительный положительный эффект антибиотиков у больных с наличием увеличения выраженности трех следующих симптомов: одышки, объема мокроты и степени гнойного характера мокроты [8]. Положительный эффект отмечался также у пациентов, которые имели увеличение выраженности двух из этих кардинальных симптомов.

Изучение негоспитализированных больных с обострениями ХОЗЛ показало связь между степенью гнойного характера мокроты и присутствием бактерий [16], что позволило сделать вывод о необходимости лечения антибиотиками больных, имеющих также по крайней мере один из двух кардинальных симптомов (одышка или объем мокроты).

Показания для назначения антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ [9]:

- пациенты с обострениями ХОЗЛ, имеющие три кардинальных симптома: увеличение одышки, увеличение объема мокроты, увеличение степени гнойного характера мокроты;
- пациенты с обострениями ХОЗЛ, имеющие два кардинальных симптома, один из которых — увеличение степени гнойного характера мокроты;
- пациенты с тяжелым обострением ХОЗЛ, которым требуется механическая вентиляция легких.

Больным, имеющим только один кардинальный симптом, антибактериальные препараты не назначаются.

Инфекционные агенты при обострениях ХОЗЛ могут быть вирусными и бактериальными. Из бактериальных возбудителей, выделенных из нижних дыхательных путей у больных с обострениями ХОЗЛ, преимущественное значение имеют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*

[13, 17]. Атипичные патогены, такие как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [15], идентифицированы у больных с обострениями ХОЗЛ, но в связи с диагностическими трудностями, истинное значение этих микроорганизмов не известно.

По данным ряда исследователей [12], тяжесть ХОЗЛ определяется типом возбудителя. В таблице 4 [17] представлены вероятные возбудители в зависимости от степени тяжести обострений. У больных с легкими обострениями преобладает *S. pneumoniae*. При падении ОФВ₁ у пациентов чаще наблюдаются обострения и сопутствующие заболевания, при этом чаще выделяются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; *P. aeruginosa* может встречаться у пациентов с тяжелыми ограничениями проходимость дыхательных путей [17]. Факторы риска для *P. aeruginosa*: госпитализация, частое назначение антибиотиков (4 курса за последний год), тяжелые обострения ХОЗЛ, выделение *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или колонизация в течение стабильного периода [12].

В таблице 5 представлены препараты для лечения больных ХОЗЛ с различной степенью тяжести обострений. Как видно из таблицы, за исключением группы С (тяжелое обострение), аминопенициллины рекомендованы в качестве как препаратов выбора, так и альтернативных антибиотиков.

Таблица 4

Группировка больных ХОЗЛ по степени тяжести обострений и потенциальные возбудители (GOLD-2006)

Группа больных	Микроорганизмы
Группа А (легкое обострение)	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Viruses
Группа В (среднетяжелое обострение)	Группа А + присутствие резистентных возбудителей (продуцирующих β-лактамазу, пенициллин-резистентный <i>S. pneumoniae</i>), семейство Enterobacteriaceae <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и др.)
Группа С (тяжелое обострение)	Группа В + <i>P. aeruginosa</i>

Таблица 5

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОЗЛ (GOLD-2006)

Группа больных	Препараты выбора per os	Альтернативные препараты per os	Парентеральные препараты
Группа А (легкое обострение)	• β-лактамы (пенициллины) • Тетрациклин • Триметоприм / Сульфаметоксазол	• β-лактамы / β-лактамаза-ингибитор (амоксиклав / клавуланат) • Макролиды (Азитромицин, Кларитромицин, Рокситромицин) • Цефалоспорины II–III поколения • Кетолиды (Телитромицин)	—
Группа В (среднетяжелое обострение)	• β-лактамы / β-лактамаза-ингибитор (амоксиклав / клавуланат)	• Фторхинолоны (Гемифлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин)	• β-лактамы / β-лактамаза-ингибитор (амоксиклав / клавуланат, ампициллин / сульбактам) • Цефалоспорины II–III поколения • Фторхинолоны (Левофлоксацин, Моксифлоксацин)
Группа С (тяжелое обострение)	У больных с риском <i>Pseudomonas</i> -инфекции: • Фторхинолоны (Ципрофлоксацин, Левофлоксацин — в высоких дозах)	—	• Фторхинолоны (Ципрофлоксацин, Левофлоксацин β в высоких дозах) или • β-лактамы с <i>P. aeruginosa</i> -активностью

Таким образом, препараты из групп аминопенициллинов и ингибиторозащищенных пенициллинов в настоящее время имеют важнейшее значение в антибактериальной терапии негоспитальных пневмоний и обострений хронического обструктивного заболевания легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И. Г. Пенициллины // Укр. хіміотерапевт. журнал. — 1999. — № 1. — С. 35–41.
2. Дзюблик О. Я., Мухін О. О., Сімонов С. С. Ступінчаста терапія амоксициліном/клавуланатом калію хворих з поза госпітальною пневмонією з тяжким перебігом // Укр. хіміотерапевт. журнал. — 1999. — № 3. — С. 36–38.
3. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень. — Київ, 2003. — 100 с.
4. Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Плеханова О. В. Основи та досвід антибактеріальної терапії інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень на амбулаторно-поліклінічному етапі // Укр. пульмонолог. журнал. — 2006. — № 4. — С. 20–23.
5. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. — Москва: Боргес, 2002. — 432 с.
6. Феценко Ю. І., Дзюблик О. Я. Антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах // Укр. пульмонолог. журнал. — 2006. — № 1. — С. 5–8.
7. Феценко Ю. І., Дзюблик О. Я. Антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію в стаціонарних умовах // Укр. пульмонолог. журнал. — 2006. — № 2. — С. 5–8.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — Vol. 106, № 2. — P. 196–204.
9. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 23, № 6. — P. 932–946.
10. File T. M., Garau J., Blasi F. et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia // Chest. — 2004. — Vol. 125. — P. 1888–1901.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. — 2006. — 84 p.
12. Miravittles M., Espinosa C., Femandes-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // Chest. — 1999. — Vol. 116, № 1. — P. 40–46.
13. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C. et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: bronchoscopic investigations // Monaldi Arch. Chest Dis. — 1998. — Vol. 53, № 3. — P. 262–267.
14. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis // JAMA. — 1995. — Vol. 273, № 12. — P. 957–960.
15. Seemungal T.A., Wedzicha J.A., MacCallum P.K. et al. Chlamidia pneumoniae and COPD exacerbation // Thorax. — 2002. — Vol. 57, № 12. — P. 1087–1088.
16. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S. L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // Chest. — 2000. — Vol. 117, № 6. — P. 1638–1645.
17. Woodhead M., Blasi F., Huchon G. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 6. — P. 1138–1180.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ, ИХ МЕСТО В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ СОГЛАШЕНИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПНЕВМОНИЙ И ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОЗЛ

В. К. Гаврысюк

Резюме

В статье дана характеристика важнейшей группы антибактериальных химиопрепаратов — пенициллинов. Представлена классификация пенициллинов, описан механизм действия, спектр активности, показания для их применения. Рассмотрены основные положения отечественных и международных соглашений по лечению больных пневмонией и хроническим обструктивным заболеванием легких в период обострения. Показано, что препараты из групп аминопенициллинов и ингибиторозащищенных пенициллинов в настоящее время имеют важнейшее значение в антибактериальной терапии негоспитальных пневмоний и обострений хронического обструктивного заболевания легких.

THE PLACE OF PENICILLINS IN DOMESTIC AND INTERNATIONAL PNEUMONIA AND COPD INFECTIOUS EXACERBATIONS TREATMENT GUIDELINES

V. K. Gavrysyuk

Summary

The characteristics of one of the most important groups of antibiotics — penicillins — have been presented in this article. The classifications of penicillins, pharmacodynamics, activity range and indications for use have been outlined. Major issues of domestic and international agreements on treatment of pneumonia and infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease have been reviewed. It has been demonstrated that aminopenicillins and inhibitor-protected penicillins were currently very important antibacterial agents in treatment of pneumonia and infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.