

АМОКСИКЛАВ — НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

1976 год ознаменовался для мира антибиотиков обнаружением у клавулановой кислоты мощного ингибирующего эффекта на бета-лактамазы — ферменты микроорганизмов, разрушающие бета-лактамы препараты.

В 80-е годы специалисты завода "Lek" (сейчас структурное подразделение компании "Sandoz") разработали собственную технологию синтеза клавулановой кислоты.

1996 год — впервые в Украине появился амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой, под названием "Амоксиклав" производства завода "Lek" (Словения). Это высококачественный продукт, созданный заводом-изготовителем по собственной технологии из исходных веществ до конечного продукта по принципу "замкнутого цикла". Более 11-ти лет по сегодняшний день "Амоксиклав" состоит на службе украинского здравоохранения.

В 2008 году планируется выведение на рынок инновационных диспергированных таблеток препарата "Амоксиклав". Компания "Sandoz" располагает уникальной, единственной на рынке Украины, формой диспергированных таблеток амоксициллина и клавулановой кислоты в дозировке 875 / 125 мг.

Предпосылкой создания комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты послужила растущая резистентность у микроорганизмов к антибиотикам. Проблема резистентности не нова, она существовала еще в период открытия первого антибиотика. В связи с широким и часто ненаправленным применением антибиотиков в последнее время особенно заметно возросло число штаммов, резистентных к одному или нескольким антибиотикам.

Наиболее частой причиной приобретенной резистентности является широкое применение какого-нибудь антибиотика, в связи с чем ранее чувствительные штаммы становятся резистентными. Феномен устойчивости — это весьма специфическое явление, поэтому данные по отдельным странам, лечебным учреждениям и даже отделениям одной больницы могут значительно различаться в зависимости от применения антибиотиков, присутствия перекрестной резистентности и степени развитости коммуникаций.

Бета-лактамы антибиотики — пенициллины, цефалоспорины — дольше всех применяются в клинической практике, поэтому проблема резистентности к ним наиболее серьезна.

Возможны следующие механизмы развития резистентности к бета-лактамам антибиотикам:

- снижение проницаемости мембраны бактериальной клетки для препарата (поэтому препарат не достигает места действия);
- изменения рецепторных мест — снижение степени связи препарата с рецептором;
- ферментативное разложение антибиотиков бета-лактамазами.

Бета-лактамазы продуцируются грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. Эти ферменты разрушают амидную связь в

бета-лактамом кольце антибиотиков, что в клинике проявляется как отсутствие результата лечения.

Бета-лактамазы переносятся на хромосомах и плазмидках. Бета-лактамазы могут значительно различаться между собой, а классифицируются они в зависимости от своего влияния на специфические пенициллины или цефалоспорины.

Еще в 1940 году, то есть до начала клинического применения пенициллина, были описаны пеницилиназы *Escherichia coli*. В 50-е годы развилась резистентность *Staphylococcus aureus* к пенициллину с тем же механизмом. Ампициллин расширил спектр действия пенициллинов за счет грамотрицательных штаммов, однако довольно быстро и к ампициллину стали устойчивыми штаммы *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Branhamella catarrhalis* и *Neisseria gonorrhoeae* (70-е годы).

В 1973 году Richmond и Sykes попытались классифицировать бета-лактамазы. В основу своей классификации они положили тип антибиотика, который подвергается разрушению. В 1976 году Sykes и Mathew дополнили эту схему критерием генетического происхождения. В окончательном виде классификация имеет следующий вид (табл. 1).

Большинство штаммов бактерий способно продуцировать бета-лактамазы нескольких типов.

Имеется несколько вариантов решения проблемы бета-лактамазной резистентности:

- синтез совершенно новых групп антибиотиков, не подверженных воздействию бета-лактамаз (например, хинолоны);
- поиск новых бета-лактамы антибиотиков, которые не подвержены гидролизу под действием бета-лактамаз (новые цефалоспорины, монобактамы, тиенамицины);
- синтез ингибиторов бета-лактамаз.

Использование ингибиторов бета-лактамаз позволяет сохранить преимущества давно известных полезных антибиотиков. Именно ингибиторы позволяют вести борьбу с бета-лактамазами и обеспечивают победу над ними. Эра защищенных бета-лактамов началась с использования клавулановой кислоты.

Клавулановая кислота — это продукт метаболизма грибка *Streptomyces clavuligerus*. Результаты исследования мощного ингибирующего действия были опубликованы в 1977 году.

Сама клавулановая кислота не обладает противомикробным действием (за исключением нескольких штаммов), но она способна ингибировать значительное число бета-лактамаз, которые продуцируются штаммами грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Присоединение клавулановой кислоты к бета-лактамазам — это физико-химический процесс, в результате которого образуются стабильные неактивные комплексы.

Клавулановая кислота ингибирует бета-лактамазы типов II, III, IV, V по Richmond-Sykes (табл. 2), но не ингибирует бета-лактамазы типа I, которые переносятся на хромосомах и продуцируются штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae* и *Proteus vulgaris*. Это очень часто встречающиеся и клинически значимые возбудители внутрибольничной инфекции.

Таблиця 1

Классификация бета-лактамаз по Richmond-Sykes-Mathew (1973)

Генетическое происхождение бета-лактамаз	Субстрат	Тип
Перенос на хромосомах	Пенициллин	II
	Цефалоспорин	I
	Широкий спектр	IV
Перенос на R-плазидах	Широкий спектр	III
	Изоксазолил-пенициллины	V

Таблиця 2

Типы бета-лактамаз и их чувствительность к ингибированию клавулановой кислотой

Тип бета-лактамаз	Микроорганизм	Ингибирование клавулановой кислотой
перенос на плазидах	<i>Escherichia coli</i>	+
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+
	<i>Haemophilus influenzae</i>	+
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
перенос на хромосомах: пеницилиназы	<i>Proteus mirabilis</i>	+
перенос на хромосомах: цефалоспорины	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—
	<i>Enterobacter cloacae</i>	—
	<i>Morganella morganii</i>	—
	<i>Bacteroides fragilis</i>	+
перенос на хромосомах: широкий спектр	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	+

Таблиця 3

Эффективность комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к амоксициллину

Штамм	МПК ₉₀ (мкг/мл)	
	амоксициллин	амоксициллин + клавулановая кислота
<i>Staphylococcus aureus</i>	256	1,0
<i>S. epidermidis</i>	256	2,0
<i>S. aureus</i> (MRSA)	256	16,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	64	0,5
<i>Branhamella catarrhalis</i>	16	0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	128	1,0
<i>Escherichia coli</i>	>256	8,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	>256	4,0
<i>Proteus vulgaris</i>	>256	2,0
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i>	>128	>128

Свойства клавулановой кислоты

- обладает бета-лактаманной структурой;
- конкурентный необратимый (так называемый "самоубийца") ингибитор бета-лактамаз;

- по физическим и химическим свойствам совместима с амоксициллином;
- обладает более выраженным, чем сам антибиотик, афинитетом к ферменту;
- образует с ферментом стабильные неактивные комплексы и предотвращает разложение амоксициллина;
- действует на бета-лактамазы типа II, III, IV и V, но не типа I;
- стабильна в водном растворе;
- по фармакокинетическим свойствам близка к амоксициллину;
- добавленная токсичность с амоксициллином незначительна;
- вызывает незначительное число побочных явлений.

В чем преимущества применения Амоксиклава в повседневной клинической практике?

- традиционная надежность и нетоксичность пенициллинов;
- спектр противомикробного действия шире, чем у амоксициллина и пероральных цефалоспоринов, так как охватывает также и штаммы, продуцирующие бета-лактамазы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Bacteroides* spp.);
- хорошее и быстрое всасывание после перорального приема;
- прием пищи не отражается на всасывании;
- хорошее проникновение в ткани, органы и физиологические жидкости;
- состав, pH среды и размеры посева существенно не влияют на действие;
- применяется во всех возрастных группах;
- хорошо переносится больными.

Микробиология

Микробиологические свойства "Амоксиклава" изучены детально. Клавулановая кислота ингибирует большинство клинически значимых бета-лактамаз и обеспечивает высокий бактерицидный потенциал "Амоксиклава". Микробиологические исследования, проведенные во многих странах мира, доказывают эффективность "Амоксиклава" *in vitro* в отношении многочисленных клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Действие "Амоксиклава" на штаммы, продуцирующие бета-лактамазы и резистентные к амоксициллину, является результатом бактерицидного действия амоксициллина, объединенного с инактивацией бета-лактамаз (выделяемых различными резистентными штаммами) при помощи клавулановой кислоты.

Bacteroides fragilis, клинически наиболее значимый и наиболее часто встречающийся анаэробный патогенный микроорганизм, развивает резистентность к пенициллинам и цефалоспорином путем выделения бета-лактамаз. Многочисленные исследования свидетельствуют, что прибавление клавулановой кислоты, ингибирующей бета-лактамазы (в том числе и выделяемые *Bacteroides* spp.), существенно снижает МПК амоксициллина для этих штаммов (табл. 4).

Влияние сыворотки, pH среды и количества посева

На минимальные подавляющие концентрации для различных бактерий ни состав, ни pH среды не оказывают

существенного влияния. Кислые значения pH несколько более благоприятны; если же к субстрату прибавить 50 % сыворотки, то значения МПК для *S. aureus* немного увеличиваются.

Количество микробных культур в целом очень незначительно влияет на МПК для *E. coli* и *K. pneumoniae*, но вызывает значительные изменения МПК для штаммов *S. aureus*.

Токсикология

Вещества с бета-лактаманной структурой, к которым относятся также амоксициллин и клавулановая кислота, обладают минимальной прямой токсичностью. Опосредованная токсичность, которая проявляется в виде аллергических реакций, подавления нормальной кишечной флоры, суперинфекции и т. п., возможна, но встречается крайне редко.

Главный фармакодинамический токсический эффект амоксициллина — это возбуждение центральной нервной системы. После интратекального введения высоких доз отмечаются эпилептиформные судороги. При длительном применении амоксициллина в высоких дозах может проявиться гепатотоксическое или нефротоксическое действие.

Острая токсичность амоксициллина и Амоксиклава при пероральном введении определялась на мышах и крысах. Значения ЛД50 для обоих видов животных обоего пола превышают 5000 мг/кг, что позволяет сделать вывод о том, что Амоксиклав нетоксичен.

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была изучена на большом количестве больных с различной патологией. Микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы, встречаются все чаще, и не только в стационарах, но и в поликлинических медицинских учреждениях. При всех инфекциях, которые мы не можем лечить только амоксициллином, прекрасно зарекомендовал себя Амоксиклав.

Амоксиклав обладает широким спектром противомикробного действия, поэтому его рационально применять для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, особенно если возбудителями являются резистентные штаммы *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*.

Терапевтическая эффективность самого амоксициллина снижается из-за интенсивного роста числа штаммов, продуцирующих бета-лактамазы. Использование клавулановой кислоты позволяет распространить спектр амоксициллина на все эти штаммы.

В Университетском институте легочных заболеваний и туберкулеза "Гольник" уже после исследования и сопоставления эффективности Амоксиклава и амоксициллина *in vitro* установили, что Амоксиклав значительно более эффективен, чем амоксициллин ($p < 0,01$) в отношении *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, коагулаза-отрицательных стафилококков и *Klebsiella pneumoniae*. Поэтому в Институте было проведено открытое сравнительное исследование в которое были включены больные с инфекциями дыхательных путей принимавших "Амоксиклав" и амоксициллин. Эффективность лечения оценивалась на основе микробиологического анализа мокроты, определения лейкоцитоза в мокроте и крови, макроско-

Таблица 4

Действие комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты с амоксициллином на анаэробных возбудителей внутрибольничной инфекции

Штамм	Количество штаммов	МПК ₉₀ (мкг/мл)	
		амоксициллин + клавулановая кислота	амоксициллин
<i>Bacteroides fragilis</i>	64	2	128
группа <i>B. fragilis</i>	33	4	256
непигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	16	1	32
пигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	10	0,5	16
<i>Fusobacterium</i> spp.	8	4	16
анаэробные кокки	28	0,25	0,25
<i>Clostridium perfringens</i>	12	1	0,25
<i>Clostridium</i> spp.	10	16	>256
<i>Propionibacterium</i> spp.	12	0,25	0,5

пического исследования мокроты (гной) и измерения температуры тела. Суммарная клиническая и микробиологическая оценка лечения в группе Амоксиклава была "отлично" или "хорошо" у 88,5 % больных, в группе амоксициллина — у 75 %.

По данным других опубликованных клинических исследований, клиническая эффективность комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты у больных с острым или генерализованным хроническим бронхитом составила 94,2 %, а у больных с пневмонией или бронхопневмонией — 95,7 %.

Среди некоторых врачей бытует мнение, что амоксициллин с клавулановой кислотой теряет свою эффективность. Данное мнение связано с наличием в спектре возбудителей заболеваний дыхательных путей атипичической флоры (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.), в отношении которых амоксициллин с клавулановой кислотой не проявляет клинически значимой активности. Не следует интерполировать данные случаи на всю группу пациентов с заболеваниями дыхательных путей. Необходимо придерживаться разработанных стандартов по антибиотикотерапии больных с заболеваниями дыхательных путей и иметь в арсенале антибиотиков нескольких групп, в том числе макролиды, которые активны в отношении атипичических возбудителей. Мнение о неэффективности также опровергает всемирно известное исследование чувствительности клинически наиболее значимых штаммов в этиологии заболеваний дыхательных путей "Alexander Project".

Инновационный "Амоксиклав"

Несмотря на более чем 20-летний период использования молекулы амоксициллина с клавулановой кислотой она не утратила своей клинической ценности.

В 2008 году в планах компании "Sandoz" дополнить для врачей широкую линейку форм препарата "Амоксиклав" диспергированными таблетками. Данная инновационная форма амоксициллина с клавулановой кислотой имеет ряд преимуществ перед традиционными таблетками.

Таблиця 5

Результаты изучения биоэквивалентности

Параметр	Lek Co-Amoxiclav 1000 mg (тестируемый)	GSK Augmentin 1000 mg (референтный)	Соотношение T:P (%)
Амоксициллин*			
AUC ₀₋₁ (μг.час/мл)	3,53 ± 0,17	3,39 ± 0,27	114,83
AUC _{0-inf} (μг.час/мл)	3,55 ± 0,16	3,42 ± 0,26	114,82
C _{max} (μг./мл)	2,57 ± 0,22	2,30 ± 0,31	130,58
t _{max} (час)	1,22 ± 0,36	1,78 ± 0,76	—
Клавулановая кислота*			
AUC ₀₋₁ (μг.час/мл)	1,75 ± 0,20	1,66 ± 0,32	109,67
AUC _{0-inf} (μг.час/мл)	1,78 ± 0,20	1,70 ± 0,30	108,93
C _{max} (μг./мл)	1,05 ± 0,23	0,92 ± 0,38	114,64
t _{max} (час)	0,97 ± 0,38	1,27 ± 0,48	—

Примечание: AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; t_{max} — время достижения максимальной концентрации.

*Study AMK4 — Summary pharmacokinetic variables [means(SD)]. From bioequivalence study Lek Co-Amoxiclav 1000mg dispersible tablet and GlaxoSmithKline Augmentin 1000mg film-coated tablet.

Наличие в сфере антибиотикотерапии лекарственных форм с различными фармакокинетическими свойствами более важно, чем в иных отраслях, поскольку индивидуализация лечения способствует полной эрадикации возбудителей, предупреждает генерализацию инфекции и другие осложнения.

Изучение предпочтений пациентов показало, что их значительная часть с большим доверием относится к жидким формам лекарств. Но необходимость соблюдения оптимального соотношения "антибиотик/стабилизатор" не позволяет создать высококонцентрированные суспензии, поэтому подобные лекарственные формы используются только в педиатрической практике и не могут быть применены у взрослых. Настоящим прорывом служат диспергированные таблетки, которые в отличие от широко известной "шипучей таблетки" имеют значительные фармакокинетические преимущества.

"Амоксиклав Квиктаб" диспергируемые таблетки, изготовлены по запатентованной технологии завода "Lek", Patents: US 6,042,847; EP 0 872 397 B1. Суть данной технологии состоит в производстве 3-фазных таблеток ко-

торые имеют равные фармакокинетические характеристики как при проглатывании целиком, так и при предварительном растворении, а точнее — диспергировании, в воде.

Диспергированные таблетки "Амоксиклав Квиктаб" имеют следующие преимущества:

- большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови;
- стабильное всасывание;
- минимальное воздействие на микрофлору кишечника;
- возможность применения "лежащими" больными (отсутствие необходимости в вертикальном положении пациента).

Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксициллина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более равномерного уровня клавулановой кислоты и тем самым обеспечивает более эффективную защиту амоксициллина.

Проведенные исследования на биоэквивалентность показывают, что "Амоксиклав Квиктаб" компании "Sandoz" не уступает известному препарату Augmentin.

Эти данные не только подтвердили биоэквивалентность "Амоксиклав Квиктаб", изготовленного по новой технологии, но и продемонстрировали важное преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в сыворотке была подвержена значительно меньшим индивидуальным колебаниям (отклонение от средних значений у тестируемого препарата AUC ± 0,22), чем в референтном (AUC ± 0,32). С клинической точки зрения это означает, что таблетки, изготовленные по патентованной технологии обеспечивают менее вариабельное и более прогнозируемое терапевтическое действие и позволяют минимизировать вероятность развития побочного эффекта.

Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксициллина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более равномерного уровня клавулановой кислоты и тем самым обеспечивает более эффективную защиту амоксициллина.

Цель данной публикации — обзор свойств хорошо известного антибиотика "Амоксиклав" и новой высокотехнологичной формы антибиотика "Амоксиклав Квиктаб", а также информирование врачей о важности фармакокинетических характеристик препарата для успешной антибиотикотерапии.

*Материалы подготовлены Представительством
компании "Sandoz d.d." в Украине
Статья составлена на основе материалов
публикации М.Каплар-Вучевац, М.Гутник
Перевод на русский язык Е.Сагайлович*