

ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ И ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2003 году отнесла инфекции к разряду ведущих по распространенности во всем мире заболеваний и назвала их основной причиной смертности среди детей [1]. Острые респираторные инфекции являются основной причиной смертности вследствие инфекций во всех возрастных группах, во всем мире в масштабе (рис. 1) [1, 2].

Еще 50 лет назад резистентность микроорганизмов к антибиотикам рассматривалась как серьезная проблема. В 1956 году, Гаррод [Garrod] упоминал, что "Одной из наибольших проблем современной лечебной практики в больницах является широкая распространенность резистентных к антибиотикам стафилококковых инфекций" [3]. Это все еще актуально на сегодняшний день; существование ряда резистентных штаммов патогенных бактерий неизбежно, у некоторых из них была определена резистентность ко всем классам противомикробных средств.

ВОЗ разработала стратегию борьбы с резистентностью к антимикробным веществам, включающую в себя образование, борьбу с внутрибольничной инфекцией (инфекционный контроль), государственное регулирование, разработку лекарств и вакцин, соответствующее создание благоприятных условий, соблюдение законодательных требований, мониторинг изменений в уровнях резистентности и, что, очень важно, международное сотрудничество. Около столетия назад, Эрлих [Ehrlich] признавал, что с целью минимизации бактериальной устойчивости следует "Ударить изо всей силы и ударить как можно раньше" [4]. То же самое недавно повторила ВОЗ, заявляя, что "Наиболее эффективной стратегией против резистентности к противомикробным средствам является правильное выполнение работы в первый раз — однозначно уничтожить микробы — таким образом, нанести поражение резистентности, прежде чем она появится" [5].

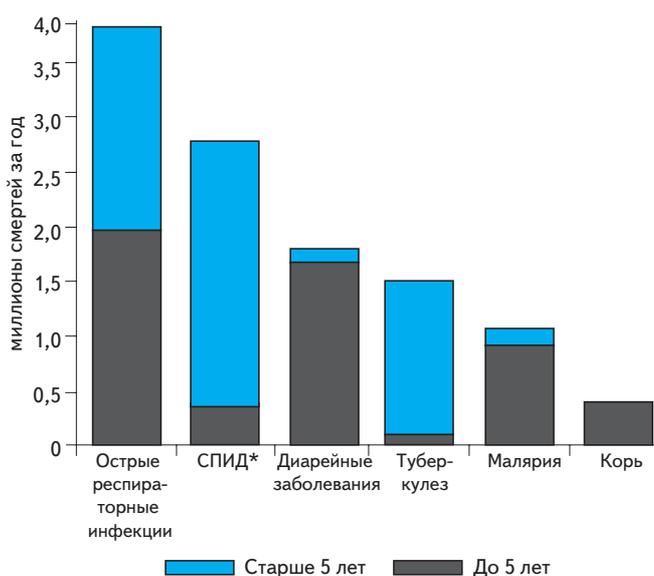
Среди существующих на сегодняшний день проблем лечения основных больничных и внебольничных бактериальных заболеваний — инфекции в педиатрии и множественная устойчивость к лекарственным препаратам, как грамположительных, так и грамотрицательных организмов. Бактерицидные препараты необходимы для лечения внебольничных инфекций во всех странах, а в развивающихся странах существует потребность в изменении стратегии лечения таких заболеваний, как лекарственно-резистентный туберкулез и лекарственно-резистентный брюшной тиф.

Хотя и разрабатываются новые антибактериальные препараты, кардинально новых препаратов в ближайшее время не предвидится. Следовательно, необходимо наилучшим образом воспользоваться существующими в настоящее время средствами; например, разработка схем лечения с более высокими дозировками и улучшение фармакокинетических свойств позволяют амоксициллину/клавуланату продолжать играть важную роль в лечении ряда инфекций, особенно инфекций дыхательных путей, как у взрослых, так и у детей во всем мире.

Сложные проблемы в борьбе с инфекциями в 1960–1970-е — предпосылки разработки амоксициллина/клавуланата

В 1960-е был доступен ограниченный ряд не бета-лактамов антибактериальных препаратов, большинство из которых имели серьезные ограничения по показателю токсичности. Сульфаниламиды, например, ассоциировались с высыпаниями и нефротоксичностью; стрептомицин и канамицин — ототоксичностью и нефротоксичностью; хлорамфеникол — аплазией костного мозга, эритромицин — побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Тетрациклины уже существовали, но обладали свойством накапливаться в костях и зубах развивающегося организма, (и, следовательно, их нельзя было давать детям), а колистин, вероятно, ассоциировался с нейро- и нефротоксичностью. Существовал ряд бета-лактамов — пенициллины (пенициллин G и V, ампициллин, метициллин, клоксациллин и карбенициллин), а также цефалоспорины (цефалоридин и цефалотин). Возможная связь цефалоридина и метициллина с нефротоксичностью привела к отказу от них. Как правило, препараты принимались 4 раза в день ежедневно и ассоциировались с высыпаниями и, иногда, с анафилактическими.

В конце 1960-х среди проблемных инфекций, требующих стационарного лечения, были менингит, эндокардит, неонатальные инфекции, резистентные к пенициллину стафилококковые инфекции и инфекции, вызываемые грамотрицательными организмами. В первую очередь, инфекции мочевыводящих путей, дыхательных путей, кожи и мягких тканей были распространенной причиной заболеваемости, а иногда и смертности. Среди дальнейших



*ВИЧ-инфицированные люди, умершие от туберкулеза, включены в показатели смертей от СПИДа. Оценка взрослых по состоянию на 2002 год: до 5 лет — 2000-2003 гг.

Рис. 1. Основные причины смертности вследствие инфекционных заболеваний во всем мире

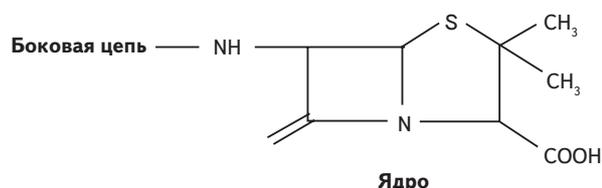


Рис. 2. Структура пенициллина

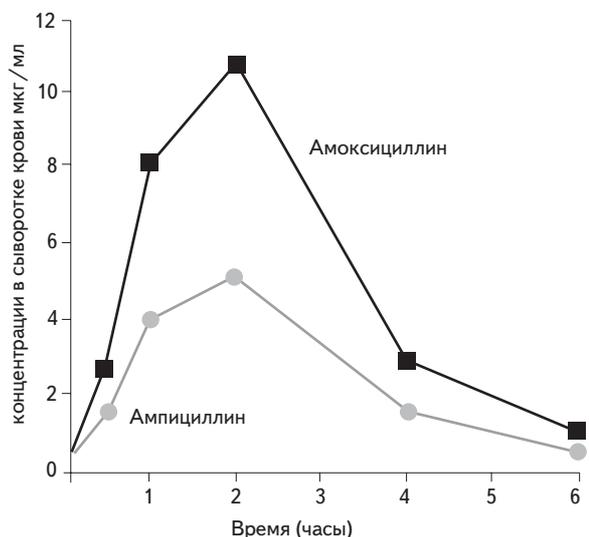


Рис. 3. Концентрации амоксициллина и ампициллина в сыворотке крови у испытуемых, воздерживающихся от пищи, после приёма дозы 500 мг [9]. Скопировано с разрешения.

проблем, возникших в 1970-е годы, были микст-инфекции, появление резистентных к антибиотикам бактерий, новых патогенов и инфекций у пациентов со сниженной иммунной реакцией, а именно, больных раком; пациентов, подвергшихся оперативному хирургическому вмешательству, и инфекции у пациентов на хроническом гемодиализе. Возникла потребность в антибиотиках широкого спектра действия, активных против резистентных организмов и смешанных инфекций.

В 1970-м году появился новый ряд важных антибактериальных препаратов, некоторые из которых все же ассоциировались с побочными явлениями, например, ко-тримоксазол (высыпания и сульфамидная токсичность), тобрамицин и амикацин (аминогликозидная токсичность) и метронидазол (нейропатия). Появились также новые бета-лактамы антибиотики, включая цефалоспорины — цефамандол, цефуроксим; цефамицин, цефокситин; и пенициллины — амоксициллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, азлоциллин и тикарциллин. Все они могли ассоциироваться с высыпаниями и, реже, с анафилаксией.

К концу десятилетия, все еще оставался неудовлетворенным ряд требований к новым антибактериальным препаратам. Среди них — активность против грамположительных и грамотрицательных организмов, вырабатывающих пеницилиназу (включая анаэробные), широкий спектр антибактериального действия и хорошая переносимость, в том числе у детей, биодоступность, как при пероральном, так и при инъекционном поступлении в организм, и активность при ряде показаний, включая инфекции мочевыводящих путей (ИМП), инфекции дыха-

тельных путей (ИДП), инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), внутрибрюшные инфекции и сепсис. Это подготовило почву для разработки бактерицидного средства, соответствующего всем этим требованиям.

Разработка амоксициллина/клавуланата

Разработка амоксициллина

В 1950-е годы семейство бета-лактамовых антибиотиков состояло из 2-х соединений с ограниченным спектром антибактериального действия — пенициллин G и пенициллин V. Наблюдался значительный интерес к разработке новых пенициллинов путем модификации боковой цепи молекулы (рис. 2). Один из методов заключался в создании модификации боковой цепи в ферментационном бульоне. Количество и разнообразие соединений, которые можно было получить таким образом, однако, были ограниченными [6].

Следующий подход ученых из исследовательских лабораторий Бичема (BRL) заключался в выработке р-аминобензилпенициллина таким способом, чтобы его боковую цепь можно было впоследствии при необходимости модифицировать. Снова использовался метод ферментационного бульона; но в отсутствие достаточного количества предшественников боковой цепи, образующаяся в результате молекула, б-аминопенициллановая кислота (б-АРА), открытая в 1957 году, была без боковой цепи. б-АРА использовалась для выработки синтетических бета-лактамов, в особенности устойчивого к β -лактамазе метициллина, появившегося в 1960 году [7, 8].

В то время дальнейшей целью было выявление пенициллина широкого спектра действия. Это было осуществлено в 1961 году с синтезом ампициллина и в 1970 году амоксициллина. Амоксициллин — антибиотик, близкородственный ампициллину, обладает тем же спектром активности и эффективностью, но намного лучше абсорбируется при пероральном приеме, при этом его концентрации в крови достигают приблизительно в два раза более высоких показателей, чем в случае с ампициллином (рис. 3) [9].

Резистентность как следствие выработки бета-лактамазы

Несмотря на высокий уровень клинической эффективности, появился серьезный механизм резистентности, способный деактивировать пенициллин, — выработка бета-лактамазы. Он рассматривался как основа резистентности стафилококков к пенициллину. Клоксациллин, флуклоксациллин и другие устойчивые к бета-лактамазе препараты конкурентно ингибировали бета-лактамазу. К сожалению, они были недостаточно активны против целого ряда ферментов-мишеней, чтобы иметь широкий спектр активности [10].

К 1965 году, частота клинических штаммов, вырабатывающих бета-лактамазы, значительно увеличилась благодаря тому, что генетический код для выработки бета-лактамазы мог передаваться между бактериями через плазмиды. Эта передача бета-лактамазы через плазмиды означала, что резистентность могла распространяться очень быстро и даже передаваться между разными видами и родами бактерий [11].

Ингибиторы бета-лактамазы

В исследовательских лабораториях Бичема (BRL) были начаты новые исследования с целью преодоления проблемы резистентности бета-лактамазы. В 1967 году начался широкомасштабный скрининг микроорганизмов для выработки ингибиторов β -лактамазы, и только в

1972 году был выявлен потенциальный ингибитор β -лактамазы, но с низкой антибактериальной активностью. Он вырабатывался *Streptococcus clavuligerus* и назывался клавулановой кислотой [6,10]. Бета-лактамное кольцо клавулановой кислоты связывается необратимо с бета-лактамазой бактерии, препятствуя инактивации ею бета-лактамных антибиотиков [12].

Амоксициллин / клавуланат

Амоксициллин, при его хорошей пероральной абсорбции и широком спектре антимикробной активности, был выбран в качестве антибиотика для совместного применения с клавулановой кислотой, и выпущен в Великобритании в 1981 году как препарат "Аугментин" в виде таблеток. Амоксициллин/клавуланат сохранял активность амоксициллина против стрептококков, включая пневмококки, восстановил активность против стафилококков, продуцирующих бета-лактамазу, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, и расширил активность против *Klebsiella spp.* и *Bacteroides fragilis* (со свойственной им выработкой бета-лактамазы). Применение амоксициллина с клавулановой кислотой, таким образом, расширило спектр активности антибиотика [10].

В 2007 году, через 25 лет после его исходного официального запуска, логическое обоснование для применения амоксициллин/клавуланата остается таким же, и разработка новых схем лечения с высокими дозами и форм препарата с улучшенными фармакокинетическими свойствами означает, что он продолжает играть такую же важную и уникальную роль в лечении ряда вне-

больничных инфекций, особенно инфекций дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO World Health Report 2005. <http://www.who.int/whr/2005/annexes-en.pdf>. S112
2. WHO World Health Report 2004. <http://www.who.int/whr/2004/annex/en/index.htm>.
3. Garrod L. P. Antibiotics versus staphylococci // Br Med J. — 1956. — Vol. 2. — P. 217.
4. Ehrlich P. Chemotherapeutics: scientific principles, methods and results // Lancet. — 1913. — Vol. 2 — P. 445–451.
5. WHO. Drug resistance threatens to reverse medical progress. WHO Pressrelease; 2000.
6. Rolinson G. N. 6-APA and the development of the beta-lactam antibiotics // J Antimicrob Chemother. — 1979. — Vol. 5. — P. 7–14.
7. Rolinson G. N. Forty years of beta-lactam research // J Antimicrob Chemother. — 1998. — Vol. 41. — P. 589–603.
8. Rolinson G. N, Geddes A. M. The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA) // Int J Antimicrob Agents. — 2007. — Vol. 29. — P. 3–8.
9. Sutherland R., Croydon E. A. P., Rolinson G. N. Amoxycillin: a new semisynthetic penicillin // Br Med J. — 1972. — Vol. 3. — P. 13–16.
10. White A.R., Kaye C., Poupard J., Pypstra R., Woodnutt G., Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: are view of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // J Antimicrob Chemother. — 2004. — Vol.53 (SupplS1): i3–20.
11. Datta N., Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae // Nature. — 1968. — Vol. 208. — P. 239–241.
12. Reading C., Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // Antimicrob Agents Chemother. — 1977. — Vol. 11. — P. 852–857.

По материалам статьи Alasdair M. Geddes, Keith P. Klugman, George N. Rolinson. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin / clavulanate // International Journal of Antimicrobial Agents. 30S (2007) S109–S112.

Статья напечатана при поддержке "ГлаксоСмитКляйн" (GlaxoSmithKline)

AGMT / 10 / UA / 02.12 / 2008 / 1861