

ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ ДВУХКРАТНОГО РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

Введение

В 1981 году амоксициллин/клавуланат начал широко применяться в клинической практике по всему миру для лечения инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей, мочеполовых путей, в акушерстве и гинекологии, а также при абдоминальных инфекциях. С течением времени стало очевидным, что режим дозирования, предусматривающий применение препарата два раза в день имеет преимущество. Во-первых, применение антибиотика три раза в день представляло некоторые неудобства, в первую очередь у детей, ввиду необходимости приема дневной промежуточной дозы. Также, через десятилетие после внедрения амоксициллина/клавуланата (Аугментина), были разработаны антибиотики, которые стало возможно принимать один или два раза в день, следовательно, препарат должен был сохранять свою конкурентоспособность, и в то же время не уступать в эффективности.

Разработка режима дозирования, предусматривающего прием таблеток 2 раза в день

Для взрослых лекарственная форма амоксициллина/клавуланата для приема 2 раза в день предусматривала повышение содержания каждого из действующих веществ с 500 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты до 875 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты (с 4:1 до 7:1). Бактериологические исследования *in vitro*, искусственно моделируемые инфекции *in vivo*, а также контролируемые клинические исследования, включающие все показания, проводились с целью подтвердить равную эффективность дозирования, предусматривающего прием таблеток 3 раза в день, таковой при приеме таблеток 2 раза в день, а также сопоставимость профилей безопасности при данных режимах дозирования.

Исследования *in vitro*

Проведенные исследования продемонстрировали бактериологическую эквивалентность действия лекарственных форм амоксициллин/клавуланата, применяемых 2 и 3 раза в день. Данные исследования предусматривали увеличение концентрации амоксициллина при неизменной концентрации клавулановой кислоты, результатом чего являлось увеличение времени ингибирования роста числа микроорганизмов. Клавуланат способен ингибировать бета-лактамазы при очень незначительных его концентрациях, а также обладает постэффектом ингибирования бета-лактамаз, что позволяет снизить его дозу [1, 2]. Важно то, что для амоксициллина/клавуланата 875/125 мг 2 раза в день и амоксициллина/клавуланата 500/125 мг 2 раза в день были продемонстрированы эквивалентные результаты бактериальной эрадикации на лабораторных моделях, отображающих фармакокинетические параметры в плазме крови у человека [3].

Исследования *in vivo*

Данные фармакокинетики и фармакодинамики указывают на существование зависимость от времени бактерицидного действия, которое характеризуется прямой

зависимостью между свободной концентрацией препарата в плазме крови, сохраняющейся на уровне, более высоком, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и способностью к эрадикации микроорганизмов. Эта концентрация должна на 40 % превышать МИК в течение интервала между приемами доз [4]. При применении амоксициллина/клавуланата МИК₉₀ для основных патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей, таких как *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* и *M. Catarrhalis*, составляет ≤ 2 мкг/мл. Как для дозировки 875 мг 2 раза в день, так и для дозировки 500 мг 3 раза в день, плазменные концентрации свободного амоксициллина оставались выше необходимой МИК на 40 % на протяжении всего интервала между приемами доз (рис. 1), таким образом, свидетельствуя об эквивалентной антибактериальной активности [5]. Инфекционные модели продемонстрировали эквивалентную бактериальную эрадикацию *in vivo* для обоих режимов дозирования. Такие же результаты были получены в экспериментальных моделях, отображающих фармакокинетику в плазме у человека [3].

Соблюдение требований, связанных с устойчивостью к антибиотикам

В связи с повсеместной тенденцией развития устойчивости большинства патогенных микроорганизмов к антибиотикам, необходимо было предупредить увеличение устойчивости к амоксициллину/клавуланату. Появление устойчивых штаммов происходит в периоды субоптимальной концентрации антибиотика, когда не достигается МИК для данного микроорганизма (окно возможного развития устойчивости) [6]. Эти периоды зависят от времени и скорости полувыведения препарата. Для дозирования амоксициллина/клавуланата 2 раза в день таких потенциальных периодов насчитывается по 2 для каждых суток лечения, в то время, как для дозирования 3 раза в день, таких моментов три (рис. 2). Эти данные, совместно с лабораторными результатами эффективности амоксициллина/клавуланата 2 раза в день, не дают оснований для селекции резистентности.

Рандомизированные клинические исследования с применением амоксициллина/клавуланата 2 раза в день

Доклинические данные, свидетельствующие о равной эффективности обоих режимов дозирования амоксициллина/клавуланата *in vitro*, а также при моделировании на животных *in vivo* послужило основанием для проведения рандомизированных клинических испытаний.

Клинические исследования у взрослых

Было проведено пять клинических исследований с участием 2100 взрослых пациентов (табл. 1) [7–11], в которых сравнивали бактериологическую и клиническую эффективность доз амоксициллина/клавуланата, применяемых 2 и 3 раза в день. Как в отношении бактериологической, так и клинической эффективности, между двумя режимами дозирования не было выявлено разли-

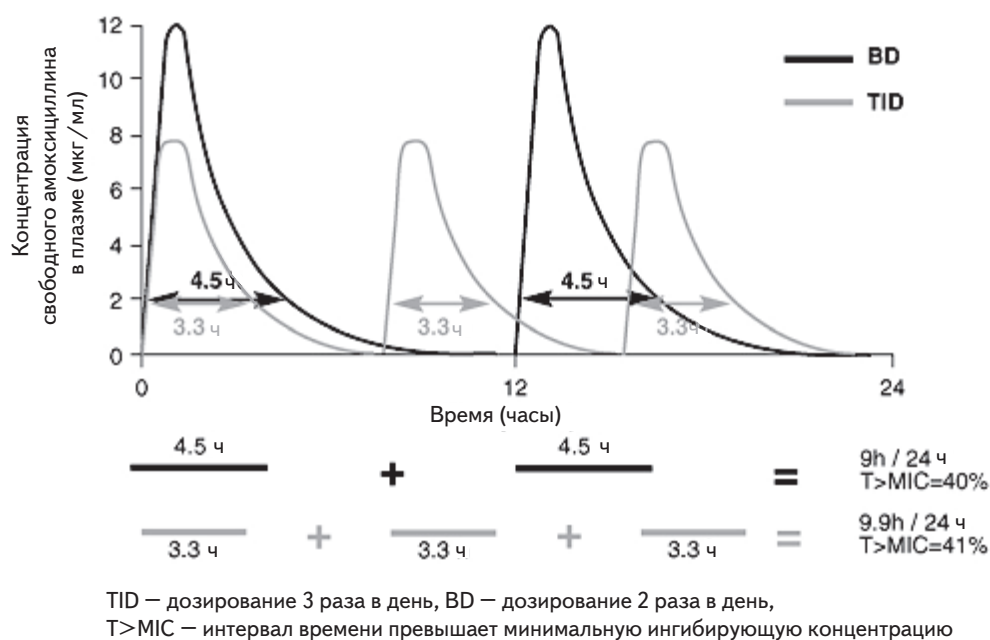


Рис. 1. Теоретические кривые зависимости концентрации свободного амоксициллина /клавулановой кислоты от времени для дозровок 500 мг 3 раза в день и 875 мг 2 раза в день

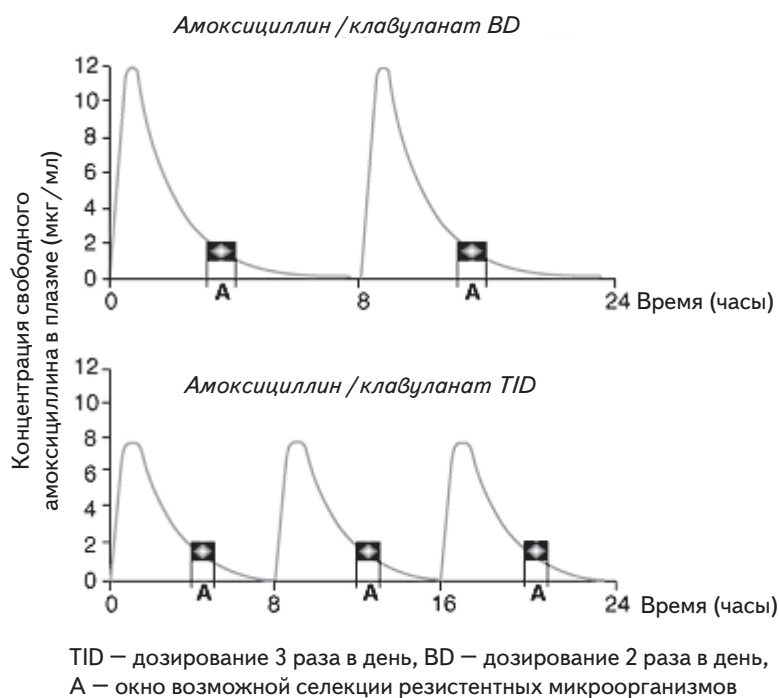


Рис. 2. Окна возможной селекции резистентных микроорганизмов [6]

цы при лечении инфекций. По сравнению с дозированием 3 раза в день отмечалось незначительное уменьшение количество случаев диареи.

Клинические испытания у детей

Результаты четырех сравнительных исследований у детей [8, 12–14] (табл. 2) продемонстрировали эквивалентную клиническую эффективность для обоих режимов дозирования амоксициллина/клавуланата в соотношении 7:1 для применения 2 раза в день и амоксициллина/

клавуланата в соотношении 4:1 для применения 3 раза в день. Переносимость препарата была лучше в группе с меньшим количеством доз. Применение препарата 2 раза в день вызывало меньшее количество случаев диареи: например, в группе детей, которые лечились по поводу среднего отита частота случаев диареи у пациентов, принимающих амоксициллин/клавуланата 2 раза в день на протяжении 10 дней была в 2,8 раза меньше, в сравнении с группой детей, принимающих препарат 3 раза в день на протяжении 10 дней ($p < 0,0001$) [13].

Таблиця 1

Рандомизированные сравнительные клинические исследования у взрослых режимов дозирования амоксициллина/клавуланата 2 и 3 раза в день

Заболелания	Количество пациентов	Доза амоксициллина/клавуланата (мг)		Клиническая эффективность (%)	
		3 раза в день	2 раза в день	3 раза в день	2 раза в день
Инфекции кожи и мягких тканей [7]	432	250/125	500/125	90,4	90,2
Инфекции мочеполовых путей [8]	634	500/125	875/125	96,5	95,7
Инфекции нижних отделов дыхательных путей [9]	557	500/125	875/125	94,3	93,4
Синуситы [10]	171	500/125	875/125	87,7	93,4
Рецидивирующий тонзиллит [11]	370	500/125	875/125	97,9	98,6

Таблиця 2

Рандомизированные сравнительные клинические исследования у детей режимов дозирования амоксициллина/клавуланата 2 и 3 раза в день

Заболелания	Количество пациентов	Доза (мг/кг/день) амоксициллина/клавуланата		Клиническая эффективность (%)	
		3 раза в день	2 раза в день	3 раза в день	2 раза в день
Инфекции нижних отделов дыхательных путей [12]	437	20/5	25,36	77,8	81,0
Средний отит (ЕС) [13]	868	40/10	45/6,4	78,8	86,5
Средний отит (США) [14]	463	60/15	70/10	90,5	91,8
Рецидивирующий тонзиллит [15]	495	30/7,5	35/5	96,0	97,2

Профиль безопасности

Амоксициллин/клавуланат хорошо переносится, и частота побочных эффектов обычно невелика. Наиболее частым побочным эффектом в 374 клинических испытаниях с применением амоксициллина/клавуланата 3 раза в день, включающих 325000 пациентов, была диарея в 8,4% случаев [16]. Среди взрослых пациентов с инфекциями нижних отделов дыхательных путей, в группе, принимающей амоксициллин/клавуланат 2 раза в день, отмечалось меньшее количество диареи "средней и тяжелой" степени (3,7 %) по сравнению с группой, принимавшей препарат 3 раза в день (6,3 %) [17]. Исследования у детей, которые проходили лечение по поводу острого среднего отита, также подтвердили лучшую переносимость препарата при его приеме 2 раза в день. В исследовании, в котором дети получали амоксициллин/клавуланат в дозе 45/6,4 мг/кг 2 в день и 40/10 мг/кг 3 раза в день, режим дозирования 2 раза в день также продемонстрировал лучшую переносимость [18].

Выводы

Разработка и внедрение дозирования амоксициллина/клавуланата 2 раза в день предпочтителен в силу лучшего комплайенса, удобства и переносимости. Увеличение количества амоксициллина в препарате для приема 2 раза в день позволило достичь такой же бактериологической и клинической эффективности, как и при приеме 3 раза в день. Содержание клавуланата осталось неизменным (при том, что он принимался в составе препарата не 3, а 2 раза в день), однако его количества достаточно для защиты амоксициллина от бактериальных бета-лактамаз. Внедрение двукратного режима дозирования амоксициллина/клавуланата обеспечило эффективность и конкурентоспособность препарата в условиях, когда

двукратный прием антибиотиков стал повсеместно распространенным.

Статья основана на работе, представленной на симпозиуме, спонсированном компанией ГлаксоСмитКляйн, под названием "Наследие Аугментина и его роль в развитии антибактериальной терапии". Симпозиум проводился в Лондоне, Великобритания, 4 ноября 2006 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper C.E., Slocombe B., White A. R. Effect of low concentrations of clavulanic acid on the in vitro activity of amoxicillin against-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* // J. Antimicrob. Chemother. — 1990. — Vol. 26. — P. 371–380.
2. Thorburn C. E., Molesworth M. C., Sutherland R., Rittenhouse S. Post antibiotic and post-lactamase effect of amoxicillin plus clavulanate // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40. — P. 2796–2801.
3. Woodnutt G., Berry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin/clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 29–34.
4. Jacobs M. R. Anti-infective pharmacodynamics-maximizing efficacy, minimizing toxicity // Drug Discov. Today. — 2004. — Vol. 1. — P. 505–512.
5. Drusano G. L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections // J. Chemother. — 1997. — Vol. 9(Suppl.3). P. 38–44.
6. Baquero F., Negri M.C. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance // J. Chemother. — 1997. Vol. 9(Suppl.3). — P. 29–37.
7. Sperling M., Loveless M. SSSI Collaborative Study Group. BID amoxicillin/clavulanate (A/C) versus TID A/C in the treatment of uncomplicated skin/skin structure infections // Proc 35th ICAAC (Abstract LM41).
8. Study 233. Data on file, GlaxoSmithKline.
9. Calver A. D., Walsh N. S., Quinn P. F., et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 h is as effective as dosing every 8 h for treatment of lower respiratory tract infections // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 570–574.

10. Seggev J. S., Enrique R. R., Brandon M. L., et al. A combination of amoxicillin and clavulanate every 12 h vs every 8 h for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1998. — Vol. 124. — P. 921–925.
11. Weich-Jung C., Quinn P., O'Doherty B., et al. Efficacy of a twice daily dosing of Augmentin in recurrent tonsillitis // Proc. Eur. Congr. Chemother. — 1996. — Glasgow. — W.178.
12. Cook R. C., Zachariah J., Cree F., Harrison H. E. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate (Amoxicillin-Duo400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infection in children // Br. J. Clin. Prac. — 1996. — Vol. 50. — P. 125–128.
13. Hoberman A., Paradise J. L., Burch D. J., et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — Vol. 16. — P. 463–470.
14. Behre U., Burow H. M., Quinn P., Cree F., Harrison H. E. Efficacy of twice daily dosing of amoxicillin/clavulanate in acute otitis media in children // Infection. — 1997. — Vol. 25. — P. 163–166.
15. Study 330. Data on file, GlaxoSmithKline.
16. Neu H. C., Wilson A. P. R., Grvneberg R. N. Amoxicillin/clavulanic acid: are view of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992 // J. Chemother. — 1993. — Vol. 5. — P. 67–93.
17. Calver A., Walsh N., Quinn P. LRTII Collaborative Study Group. Amoxicillin/clavulanate (A/C) BID vs A/C TID in the treatment of lower respiratory tract infections (LRTI) // Proc. 35 th ICAAC. — 1995 (Abstract LM43).
18. Aronovitz G., Hoberman A., Drehobl M., Hendrick J. Collaborative Otitis Media Study Group. Improved safety profile of new paediatric amoxicillin/clavulanate in acute otitis media // Proc. 35 th ICAAC. — 1995. — (Abstract LM42).

По матеріалам статті Richard Vax. "Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin / clavulanate" // International Journal of Antimicrobial Agents. 30S (2007) S118-S121.

*Стаття напечатана при піддержці "ГлаксоСмитКляйн" (GlaxoSmithKline).
AGMT / 10 / UA / 10.03.2009 / 2090*