

У. Б. Чуловська, О. С. Толох
**ПРАВИЛЬНІ РІШЕННЯ У ЗАСТОСУВАННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАГОСТРЕНЬ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Із розширенням арсеналу антибактеріальних препаратів проблемою для клініцистів стає вибір оптимального засобу. Нині аспекти формування стійкості до антибактеріальної терапії та шляхи їх подолання є в центрі уваги медиків та суспільства назагал.

Інфекції дихальних шляхів упродовж багатьох десятиліть є найчастішою причиною призначення антибактеріальних засобів. За даними світового фармацевтичного ринку 2/3 застосованих антимікробних препаратів припадає на лікування цих інфекцій [4]. З одного боку, широке використання антибіотиків зумовило суттєве зниження летальності при пневмоніях та важких загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а з другого – саме інфекції дихальних шляхів є основною причиною зловживання ними, що значною мірою сприяє формуванню резистентності мікроорганізмів.

Формування антибіотикорезистентності

Людство вперше зіштовхнулося з проблемою стійкості бактерій до антимікробних засобів практично одночасно з відкриттям самих антибіотиків. Так, наприклад, вже через рік після початку застосування пеніциліну в золотистого стафілококу була виявлена пеніциліназа, яка руйнує цей антибіотик [11]. За час свого існування бактерії проявили природну і набуту стійкість до антибіотиків. *Природна (первинна) резистентність* закована в хромосомних генах та існує ще до «зустрічі» з антибіотиком. Прикладом цього є природна стійкість *Mycoplasma spp.* до бета-лактамінів. *Набута (вторинна) резистентність* зумовлена спонтанними мутаціями або «придбанням» генів стійкості, які переносяться транспозонами або плазмідами. Розрізняють кілька основних механізмів формування набутої стійкості:

- продукція бактеріями ферментів, що зумовлює деструкцію або інактивацію антибіотику;
- модифікація клітинних структур-мішеней дії антибіотиків;
- зменшення проникності клітинної стінки бактерій, блокада механізмів транспортування антибіотику всередину бактеріальної клітини або активне виведення препаратів (efflux) з мікроорганізмів;
- придбання нового метаболічного шляху на заміну того, який пригнічується антибіотиком [5, 9, 10].

Серед причин розвитку набутої резистентності найвагоміше значення має неадекватна антибіотикотерапія: призначення не за показами (понад 80–90 % усіх інфекцій, лікованих антибіотиками, є вірусними), неправильне дозування, короткий курс лікування. Також поширенню резистентності сприяє фальсифікація препаратів. Так, за даними ВООЗ серед виявлених підробок антибіотиків 51 % не мали активної речовини, 17 % мали неадекватні компоненти, в 11 % – концентрація активної речовини була нижчою від зазначеної. Безрецептурний продаж антибіотиків у нашій країні часто призводить до їх над-

мірного та безвідповідального застосування в неадекватних ситуаціях. Ще однією проблемою є широке використання антимікробних засобів у тваринництві та рослинництві.

Для глибшого розуміння формування механізмів антибіотикорезистентності згадаємо, що генетичний апарат бактерій нескладний. Одна-єдина хромосома (нуклеоїд) є еквівалентом ядра еукаріот та містить близько 3 тисяч генів. Плазміді — додаткові кільцеві молекули ДНК, нині трактуються як найпростіші організми, які не мають системи синтезу білка та енергії. Вони паразитують на бактеріях, наділяючи їх певними властивостями (стійкість до антибіотиків, вірулентність та ін.). Плазміді передаються під час кон'югації мікробних клітин та їх поділу. Вони містять не більше 200 генів. Саме присутні в бактеріях гени забезпечують їм виживання в екстремальних умовах. Деякі з них, включно з генами антибіотикорезистентності, будучи транспозонами, легко переміщуються (з плазміді до плазміді або до хромосоми). Це забезпечує їхнє швидке поширення всередині популяцій, видів і навіть між різними видами бактерій.

Надмірне лікування антибіотиками сприяє розвитку резистентності фізіологічної бактеріальної флори в дихальних шляхах та шлунково-кишковому каналі.

Ці мікроорганізми за деяких умов набувають властивостей небезпечних патогенів. Окрім цього, стійкі колонізуючі бактерії здатні передавати свої гени резистентності іншим видам бактерій. Наприклад, непатогенні стрептококи у верхніх дихальних шляхах можуть передавати набуту стійкість патогенному пневмококу.

У боротьбі за існування бактерії найчастіше використовують захист від антимікробних лікарських засобів шляхом продукції *бета-лактамаз*. Ці ферменти, які інактивують антибіотики, кодується хромосомами або плазмідами. Бета-лактамази більш поширені серед грамнегативних мікроорганізмів, а також продукуються деякими грампозитивними бактеріями (стафілококами). Зв'язування бета-лактамази з бета-лактаміном антибіотиком запускає гідроліз «критичного» амінного зв'язку лактамного кільця, що й призводить до інактивації антибіотику.

Нині відомо понад 350 бета-лактамаз, які поділені на 4 молекулярних класи та групи за класифікацією *Bush* [13]. У межах молекулярних класів ферменти характеризуються загальними властивостями та відповідною амінокислотною гомологією (табл. 1). На підставі розподілу бета-лактамаз на класи й групи можна охарактеризувати їх спектр активності та ефективність інгібіторів бета-лактамаз (табл.1) [15, 17].

Бета-лактамази класів А, С і D – ферменти «серинового» типу (їхні активні центри містять амінокислоту серин). Передбачається, що представники цих трьох класів ферментів є видозміненими пеніцилін-зв'язуючими білками ґрунтових екосистем (зміни відбулися внаслідок селективного тиску бета-лактаміних антибіотиків, які продукуються деякими мікроорганізмами). Щодо походження бета-лактамаз класу В, припущення відсутні. На відміну від ферментів трьох інших класів, їх зараховують до металоензимів (у них в якості коферменту при-

Таблиця 1

Типи бета-лактамаз та їх чутливість до пригнічення інгібіторами

Молекулярний клас	Характеристика	Продуктори	Чутливість до дії інгібіторів
A	Плазмідні	<i>Staphylococcus spp.</i> , Грамнегативні бактерії	+
B	Хромосомні	Грамнегативні бактерії	-
C	Хромосомні	Ентеробактерії, <i>P. aeruginosa</i>	-
D	Плазмідні	<i>P. aeruginosa</i>	Більшість не чутливі

сутній атом цинку), здатні руйнувати карбапенеми, і поширені, в основному, серед рідкісних мікроорганізмів (наприклад, *S. maltophilia*). Найбільш поширені стафілококові бета-лактамази класу А (вони зустрічаються в 60–80 % стафілококових штамів) і бета-лактамази широкого спектру класу А грамнегативних бактерій (вони зустрічаються в 30–40 % штамів *E. coli*). Клінічного значення велике поширення цих ферментів не має, оскільки численні сучасні бета-лактами – цефалоспориноліти II–IV поколінь, інгібітор захищені пеніциліни, карбапенеми не піддаються їхньому впливу. З клінічної точки зору реальну небезпеку представляють плазмідні бета-лактамази розширеного спектру (БЛРС) класу А грамнегативних бактерій. Найчастіше подібні бета-лактамази здатні руйнувати цефалоспориноліти III покоління й, у меншій мірі, цефалоспориноліти IV покоління, зустрічаються в бактерій роду *Klebsiella*, *E. coli* і *Proteus spp.* Крім цього, стурбованість клініцистів викликає спостережувана останнім часом мобілізація ферментів класу С на плазміді. Резистентними до антибіотиків можуть ставати як відомі збудники захворювань, так і непатогенні мікроорганізми. На жаль, життєвий цикл цих бактерій не закінчується в тому макроорганізмі, де вони вперше з'явилися. Крім цього, ці непатогенні мікроорганізми перетворюються в резервуар генів, що кодують резистентність до антибіотиків. Згодом ці гени можуть передаватися іншим збудникам захворювань, а в деяких випадках резистентні непатогенні мікроорганізми самі починають викликати хвороби. Грампозитивні мікроорганізми вивільняють бета-лактамази безпосередньо в позаклітинний простір, який їх оточує. У грамнегативних бактеріях бета-лактамази розміщуються в периплазматичному просторі. Важливо підкреслити, що підвищення продукції бета-лактамаз або утворення ензимів з підвищеною спорідненістю до антибіотика є основною причиною поширення цефалоспоринолітичних штамів серед грамнегативних мікроорганізмів. При цьому високий рівень продукції бета-лактамаз TEM-I (найчастіше в назвах бета-лактамаз враховуються основні субстрати-антибіотики, прізвиська дослідників або пацієнтів; так, наприклад, термін «TEM» стали використовувати для позначення плазмідних ензимів, спочатку виділених з мікроорганізмів хворого Temorina) або SHV-I (сульфгідрильна варіабельність), двох плазмідасоційованих бета-лактамаз бактерій сімейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* і ін.), які зустрічаються найчастіше, асоціюється з формуванням резистентності не тільки до пеніцилінів, але й до деяких цефалоспоринолітів. Окремі представники сімейства Enterobacteriaceae (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*,

Serratia marcescens, *Providencia spp.*), а також *Pseudomonas aeruginosa* демонструють здатність до продукції хромосомних цефалоспоринолітів, що характеризуються високою спорідненістю до цефалоспоринолітів III-го покоління. Індукція або пригнічення цих хромосомних бета-лактамаз в період застосування цефалоспоринолітів III-го покоління в підсумку призведе до формування резистентності до всіх доступних цефалоспоринолітів. Поширення даної форми резистентності збільшується у випадках лікування інфекцій, насамперед викликаних *Enterobacter cloacae* і *Pseudomonas aeruginosa*, цефалоспоринолітами широкого спектру дії [15].

Серед усього розмаїття бета-лактамаз особливої уваги заслуговують БЛРС, які продукуються ентеробактеріями (*Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*). БЛРС локалізуються на плазміді та гідролізують більшість β-лактамних антибіотиків — групи пеніцилінів, цефалоспоринолітів I, II та III поколінь (частково IV покоління). БЛРС походять з TEM-1, TEM-2 або SHV-1 внаслідок точкової мутації в активному центрі ензимів і продукуються переважно *Klebsiella pneumoniae*. Подібні мутації, незначні за своїм обсягом і жодним чином не шкодячи «здоров'ю» мікробів, відбуваються постійно, в результаті буквально щомиті на Землі народжуються мільярди мікроорганізмів з новими властивостями, в тому числі резистентні до антимікробних препаратів.

Бета-лактамазний механізм резистентності мікроорганізмів виявився найдієвішим та найпоширенішим. Подальша еволюція бета-лактамних антибіотиків була скерована не лише на розширення спектру антибактеріальної активності, поліпшення фармакокінетичних характеристик, але й на подолання резистентності збудників.

Розробка захищених бета-лактамних антибіотиків

Відомо, що основою молекули пеніциліну є 6-амінопеніцилінова кислота, яка складається з двох кілець: тіазолідонового та бета-лактамного. Модифікація бета-лактамного кільця шляхом приєднання бокових ланцюгів стала початком синтезу нових представників даного класу антибіотиків. У 1960-у році синтезований метицилін — перший бета-лактамний антибіотик, стійкий до дії стафілококових бета-лактамаз. У наступному році фармацевтичний ринок поповнився ампіциліном — напівсинтетичним амінопеніциліном ширшого спектру, до дії якого були чутливі і деякі грамнегативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* та інші). Подальша модифікація препарату завершилася розробкою в 1972 році амоксициліну, який відрізнявся від свого попередника суттєво ліпшими фармакокінетичними властивостями та більшою активністю щодо ряду мікроорганізмів. Проте ампіцилін та амоксицилін також піддаються ферментативному руйнуванню, що зумовило необхідність синтезу речовин, які б допомогли пеніцилінам подолати дію бета-лактамаз.

Першим інгібітором бета-лактамаз стала клавуланова кислота, яку отримано з культури *Streptomyces clavuligeris* на початку 70-х років [9]. Клавуланова кислота, як і наступні тазобактам та сульбактам, завдяки наявності у своїй структурі бета-лактамного кільця формують стабільний комплекс з бета-лактамазою бактерій, що зумовлює незворотне пригнічення активності ферменту і цим запобігає інактивації антибіотика. У 1981 році в клінічну практику впроваджено перший комбінований препарат, який містить амоксицилін та клавуланову

кислоту — Аугментин™ (Beecham Pharmaceuticals, Великобританія). Результатом поєднання амоксициліну з клавулановою кислотою є відновлення його природної активності проти *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафілококів, гонококів, неспороутворюючих анаеробів. Окрім цього, спектр антимікробної активності амоксицилін/клавуланату розширився за рахунок дії на ряд грамнегативних мікроорганізмів (*Klebsiella* spp. та інш.) з природною стійкістю до пеніцилінів.

Амоксицилін/клавуланат характеризується високою біодоступністю при пероральному застосуванні, добрим проникненням у різні тканини та рідини організму (за виключенням гематоенцефалічного бар'єру), що дає змогу досягти в них такого вмісту антибіотику, який суттєво перевищує значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) для чутливих мікроорганізмів. Амоксицилін/клавуланат має добру переносимість: за результатами багатовисхідних клінічних досліджень небажані явища при застосуванні антибіотику розвиваються відносно рідко. Широкий спектр антимікробної активності, приваблива фармакокінетика та прийнятний профіль безпеки зумовили амоксицилін/клавуланату (Аугментин™) велику популярність серед антибактеріальних препаратів, які застосовують у лікуванні численних інфекційних захворювань. Нині Аугментин™ є одним з найчастіше призначуваних антибіотиків у світі при лікуванні інфекцій дихальних шляхів.

Підходи до призначення антибактеріальної терапії при загостренні ХОЗЛ

Одним з найактуальніших завдань у терапевтичній практиці є своєчасна діагностика та лікування загострення ХОЗЛ, оскільки кожне загострення хвороби призводить до швидшого прогресування ХОЗЛ, прискорює розвиток дихальної недостатності, а важкі загострення є безпосередньою загрозою для життя хворого. Серед причин загострень ХОЗЛ питома вага інфекцій досягає 80 %, з яких етіологічна роль бактеріальних агентів становить приблизно 50 % [9, 10].

Інфекційне загострення ХОЗЛ можна визначити як декомпенсацію респіраторного статусу хворого внаслідок перевищення порогу бактеріального навантаження бронхіальної слизової, що проявляється більшою вираженістю клінічної симптоматики, посиленням бронхіальної обструкції та погіршенням якості життя.

Найімовірнішими збудниками інфекційного загострення ХОЗЛ є *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, питома вага яких, за даними різних дослідників, становить 13–46 %, 7–26 % та 9–20 % відповідно. Також виділяються *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* та представники сімейства *Enterobacteriaceae* [7]. Українські дослідники під керівництвом Т.О. Перцевої (2008) засвідчили, що загострення ХОЗЛ найчастіше зумовлені *H. influenzae* (46,7 %) та *S. pneumoniae* (28,9 %), рідше — *H. parainfluenzae* (6,7 %), *M. catarrhalis* (6,7 %), *P. aeruginosa* (4,4 %), *Klebsiella pneumoniae* (2,2 %), *Enterobacter cloacae* (2,2 %), *Serratia marcescens* (2,2 %) [8]. Продуцентами β-лактамаз є 14,3 % штамів *H. influenzae* та 100 % штамів *M. Catarrhalis*.

За даними нещодавнього дослідження під керівництвом А. Torres (2009) виявлено залежність етіологічних бактеріальних чинників загострення ХОЗЛ від ступеню обструктивних порушень (табл. 2) [18].

У клінічній практиці необхідно звертати увагу на наявність факторів, які потенціюють ризик загострень. До них належать:

- вік;

Таблиця 2

Спектр мікроорганізмів та ступінь обструктивних порушень при ХОЗЛ

ОФВ ₁ < 100 % від належного	ОФВ ₁ < 50 % від належного	ОФВ ₁ < 30 % від належного
<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i>	<i>H. influenzae</i> <i>M. Catarrhalis</i> <i>H. parainfluenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Ps. aeruginosa</i>

- важка обструкція;
- хронічна гіперсекреція бронхіального слизу;
- тривалий анамнез ХОЗЛ;
- вологий кашель і свистяче дихання;
- посилення кашлю та задишки;
- бактеріальна колонізація;
- супутні захворювання;
- застосування антибіотиків та кортикостероїдів упродовж останнього року.

Ключовим у визначенні ролі та місця антибактеріальної терапії хворих із загостренням ХОЗЛ є дослідження під керівництвом N. R. Anthonisen (1987), яке засвідчило, що ефективність лікування залежить від клінічного фенотипу загострення захворювання. Авторами запропоновано враховувати такі ознаки: поява або посилення задишки; збільшення об'єму харкотиння; посилення його гнійності. Наявність усіх трьох критеріїв свідчить про I тип загострення, двох з них — про II тип, одного — про III тип загострення ХОЗЛ [12]. Показаннями для призначення антибактеріальних препаратів є: загострення ХОЗЛ I типу, загострення ХОЗЛ II типу при наявності гнійного харкотиння, а також важке загострення ХОЗЛ, яке потребує проведення респіраторної підтримки.

Критерії N. R. Anthonisen увійшли в міжнародні рекомендації GOLD (Глобальна ініціатива з ХОЗЛ) [16] і використовуються в низці інших національних та міжнародних рекомендацій. Поруч з цим, прийняти рішення про призначення антибіотиків при загостренні ХОЗЛ можна на підставі простого діагностичного критерію — *характер харкотиння*. Саме гнійність (зміна кольору) харкотиння вказує на бактеріальну природу загострення з чутливістю 90 % та специфічністю 76 %. Це означає, що в ¾ випадків гнійне харкотиння у хворого ХОЗЛ свідчить про бактеріальну інфекцію, і лише у 10 % хворих з бактеріальним загостренням харкотиння не має гнійного характеру [3].

Рівень С-реактивного білку (СРБ) в плазмі крові хворих при загостреннях I типу достовірно вищий, ніж при загостреннях II та III типів. Це дає змогу використовувати рівень СРБ для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії. Якщо рівень СРБ ≥ 100 мг/л, то загострення у 80 % випадків має бактеріальну етіологію, при цьому у хворих з не бактеріальними загостреннями рівень СРБ ≥ 50 мг/л зустрічається лише в 3–6 % випадків [3].

Вагоме значення має поділ на *просте* (неускладнене) та *ускладнене загострення ХОЗЛ* [1, 2].

До групи з простим загостренням відносять хворих у віці до 65 років з не частими загостреннями захворювання (менше 4 упродовж календарного року), відсутністю серйозної супутньої патології та незначними або помірними порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ₁ > 50 %). У цих випадках у пацієнтів відсутні фактори ризику неефективності антибіотикотерапії і для цієї категорії хворих найімовірнішими збудниками є *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* з при-

Таблиця 3

Групування хворих із загостреннями ХОЗЛ та рекомендована антибактеріальна терапія

Групи пацієнтів /спектр збудників	Пероральна терапія	Альтернативна пероральна терапія	Парентеральна терапія
Група А Легкий перебіг <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Ch. pneumoniae</i> Віруси	β-лактами (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін), тетрациклін; триметоприм-сульфаметоксозол	β-лактамі/інгібітор β-лактамаз (амоксицилін/клавуланат); макроліди (азитроміцин, кларитроміцин); цефалоспорины 2 і 3 поколінь; кетоліди	
Група В Середньо-тяжкий перебіг Збудники групи А + наявність резистентних мікроорганізмів (продукуючих β-лактамази, пеніцилін-резистентний пневмокок), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> та інш.)	β-лактамі/інгібітор β-лактамаз (амоксицилін/клавуланат)	фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин, геміфлоксацин)	β-лактамі/інгібітор β-лактамаз (амоксицилін/клавуланат), ампіцилін/сульбактамі; цефалоспорины 2 і 3 поколінь; фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин)
Група С Тяжкий перебіг Збудники групи В + <i>Ps. aeruginosa</i>	фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин у високих дозах)		фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин у високих дозах); β-лактамі з активністю проти <i>P. aeruginosa</i>

родним рівнем чутливості до антибіотиків. У якості препаратів вибору рекомендовані амоксицилін або сучасні макроліди. Альтернативою їм є використання інгібіторозахищених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланат) та респіраторних фторхінолонів [6].

До групи пацієнтів з ускладненим загостренням ХОЗЛ відносять хворих віком понад 65 років і/або з вираженими порушеннями вентиляційної функції легень (ОФВ₁ <50 %), і/або з наявністю серйозних супутніх захворювань (цукровий діабет, серцева недостатність, хронічні хвороби печінки та нирок, які супроводжуються органною недостатністю та ін.), і/або з наявністю не менше 4 загострень хвороби упродовж року. У пацієнтів з ознаками ускладненого загострення ХОЗЛ висока ймовірність виділення полірезистентних мікроорганізмів і для лікування рекомендують "захищені" амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат) або респіраторні фторхінолони [6, 7].

Особливої уваги вимагає ускладнене загострення з факторами ризику інфікування *P. aeruginosa*: ОФВ₁ <30 % від належного, наявність бронхоектазів, хронічне виділення гнійного харкотиння, тривалий прийом системних кортикостероїдів, часті призначення антибіотиків (не менше 4 разів за останній рік), виділення даного мікроорганізму при попередніх загостреннях або колонізація в стабільному періоді захворювання. Такій категорії хворих рекомендовані препарати, активні щодо *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин, левофлоксацин, β-лактамі з анти-сіньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидами).

Така стратифікація пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ відповідає сучасному розподілу хворих згідно з міжнародними рекомендаціями GOLD, 2009 (табл. 3) [16].

У більшості випадків загострень ХОЗЛ антибактеріальні засоби призначають перорально. Проте при наявності низки показів (порушення з боку шлунково-кишкового каналу, відсутність контролю над прийомом препаратів, тяжке загострен-

ня, необхідність проведення штучної вентиляції легень) доцільне парентеральне введення антибіотиків [16].

Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії загострень ХОЗЛ становить 7-10 діб [19], проте у більшості сучасних рекомендацій питання про тривалість антимікробної терапії не розглядається, і рішення про її завершення приймає лікуючий лікар. Умовою, яка сприяє підвищенню бактеріологічної ефективності, є наявність у препараті бактерицидних властивостей.

Враховуючи те, що антибактеріальна терапія інфекційних загострень ХОЗЛ зазвичай призначається емпірично, вибраний препарат повинен володіти такими властивостями:

- наявність антимікробної активності щодо основних бактеріальних збудників загострень;
- висока концентрація антибактеріального засобу в слизових оболонках дихальних шляхів;
- висока біодоступність при пероральному застосуванні;
- безпечність та добра переносимість;
- зручний режим дозування;
- мінімальна взаємодія з іншими медикаментами.

Амоксициліну клавуланат має низку переваг у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ. Окрім активності щодо штамів *H. influenzae*, амоксициліну клавуланат є ефективним і проти *S.pneumoniae* з низькою чутливістю до пеніциліну. Така активність зумовлена оптимальними фармакокінетичними та фармакодинамічними параметрами препарату, які дозволяють створювати високу МІК для резистентних штамів *S. pneumoniae*. Висока ерадикаційна здатність препарату відзначена також щодо штамів *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, які продукують бета-лактамази.

Висновок

Широкий спектр антибактеріальної активності, оптимальна фармакокінетика, особливості розподілу в органах дихання, добра переносимість, а також висока клінічна ефективність

дають підстави визнати амоксицилін/клавуланат (Аугментин™) препаратом першої лінії антибактеріальної терапії при інфекційних загостреннях ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ [Текст] / С. Н. Авдеев // Атмосфера: Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
2. Авдеев, С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия [Текст] / С. Н. Авдеев // Русский мед. журнал. — 2003. — № 22. — С. 1205–1211.
3. Архипов, В. В. Подходы к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ [Текст] / В. В. Архипов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2010. — № 3. — С. 24–28.
4. Бартлетт, Джон Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. [Текст] / Джон Дж. Барлетт // Москва–Санкт-Петербург: ЗАО «Издательство БИНОМ»–«Невский диалект», 2000. — 192 с.
5. Березняков, И. Г. Проблема антибиоткорезистентности в практике врача-интерниста [Текст] / И. Г. Березняков // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5. — С. 54–58.
6. Емельянов, А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Емельянов // Русский мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 183–189.
7. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, А. Г. Романовских, С. А. Рачина // Российские Медицинские Вести. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 4–18.
8. Опыт применения амоксициллин/клавуланата (амоксиклав) у пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Т. А. Перцева, Е. В. Братусь, О. В. Плеханова, О. Ю. Кононович // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 17–20.
9. Сидоренко, С. В. Механизмы резистентности микроорганизмов [Текст] / С. В. Сидоренко // Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов С.Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — Москва: Боргес, 2002. — С. 21–31.
10. Синопальников, А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей [Текст] / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов // Москва, 2007. — 351 с.
11. Abraham, E. P. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin [Text] / E. P. Abraham, E. Chain // Nature. — 1940. — Vol. 373. — P. 837.
12. Anthonisen, N. R. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Anthonisen, J. Manfreda, C. P. Warren // Ann. Intern. Med. — 1987. — Vol. 106. — P. 196–204.
13. Bush, K. Functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure [Text] / K. Bush, G. A. Jacoby, A. A. Medeiros // Antimicrob Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39. — P. 1211–1233.
14. Celli, B. R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. R. Celli, P. J. Barnes // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 1224–1238.
15. Du Bois, S. K. TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases: relationship between selection, structure and function [Text] / S. K. Du Bois, M. S. Marriott, S. G. Amyes // J. Antimicrob. Chemother. — 1995. — Vol. 35. — P. 7–22.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Text] / Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report 2009. (GOLD website www.goldcopd.com/workshop/index.html).
17. Miller, L. A. Beta-lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments [Text] / L. A. Miller, K. Ratnam, D. Payne // Curr. Opin. Pharmacol. — 2001. — № 1. — P. 451–458.
18. Torres, A. COPD guidelines in relation to infections: a critical analysis [Text] / A. Torres // Breathe. — 2009. — Vol. 5. — P. 317–321.
19. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 6. — P. 1138–1180.

Печатается при поддержке ГлаксоСмитКляйн

AGMT/10/UA/11.03.2011/4715