

Э. М. Ходош

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АУГМЕНТИНА

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковская городская клиническая больница № 13

Антибиотикотерапевтические концепции складывались первоначально на тесной основе узкоспецифических эмпирических наблюдений, затем философских идей, развития производства, а также исследовательских средств и методов соответствующих эпох. Выдающиеся успехи в открытии новых антибактериальных препаратов являются результатом этого плодотворного объединения. Вместе с их открытием происходит коренная ломка всего строя клинического мышления, усложняется процесс познания. Правильно понять этот большой и сложный раздел медицины возможно лишь при условии изучения его в рамках исторического развития.

В 1929 году Александр Флеминг в одной из чашек Петри обнаружил лизис колоний стафилококков в культуральной среде, заражённой плесневыми грибами рода *Penicillium notatum*, разведённых в 10–100 раз (разведение наиболее эффективное, чем все известные на то время антисептические вещества). Флеминг делает вывод, что плесень выделяет особое вещество, уничтожающее бактерии. Он отстоял плесень в пробирке с бульоном, и плесень дала рост, а бульон, даже в разведении 1:800, приостанавливал развитие грамположительных микробов. Флеминг изучил свойства «фильтров плесневого бульона», который для краткости назвал пенициллином. Собственно данный научный факт отмечали и ранее, но заслуга Флеминга в том, что думать он стал иначе, чем его предшественники.

Однако незнание биохимической структуры и свойств пенициллиновых фильтратов, а также трудность получения исходного материала в достаточных для эксперимента количествах привели к тому, что «пенициллин» расценивался как «имеющий значение лишь для удовлетворения любопытства исследователей», то есть дальнейшая его разработка была отложена в сторону. Тем не менее, в 1929 г. Александр Флеминг публикует статью об инфекциях верхних дыхательных путей, в конце которой скромно отмечает, что штамм *Penicillium notatum* возможно будет использовать в терапевтических целях [1]. И так, в центре микробиологической ситуации появилась задача: что делать и как развивать полученные данные. В течение последующих 30-х годов Флеминг использовал пенициллин в лабораторных целях для дифференциации бактериальных культур, и ему удалось выяснить, какие группы бактерий уничтожаются. Также он доказал, что пенициллин не затрагивает лейкоциты, которым присуща повышенная чувствительность.

И лишь через 10 лет после опубликования первой работы А. Флеминга о пенициллине (1929 г.) ею заинтересовались учёные из Оксфорда — биохимик E. Chain и патолог G. Florey. E. Chain удалось расшифровать биохимическую структуру *Penicillium notatum* и показать, что она имеет структуру бета-лактама. Это позволило начать технологическую разработку пенициллина как препарата. 1941 год ознаменовался первым применением бензилпенициллина (пенициллин G) в клинической практике [2, 3].

50-е годы прошлого столетия ознаменовались установлением основной молекулы пенициллина, которой явилась 6-амино-

пенициллановая кислота (АПК), состоящая из двух колец: тиазолидинового и β-лактамного [4]. Выделение 6-аминопенициллановой кислоты (пенициллинового ядра) дало возможность присоединять к нему различные боковые цепи (радикалы), а добавление в питательную среду определённых веществ (остатков кислот) дало возможность направлять процесс биосинтеза в сторону образования пенициллина определённого вида. Вследствие этого удалось получать полусинтетические пенициллины, в частности, аминопенициллины, так как в боковую цепь β-ациловой цепи пенициллинового ядра удалось ввести аминогруппу.

Отмеченный выше научный факт позволил в 1960 году синтезировать метициллин, то есть первый β-лактамный полусинтетический пенициллин, устойчивый к действию стафилококковых β-лактамаз. 1961 год ознаменовался появлением полусинтетического аминопенициллина, который имел широкий спектр действия, и к которому оказались чувствительны некоторые грамотрицательные бактерии (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и др.) [5]. Дальнейшая модификация препарата привела к созданию в 1972 г. амоксициллина, отличающегося от своего предшественника значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами и большей активностью в отношении ряда патогенов. Заслуга в синтезировании полусинтетических пенициллинов, пригодных для клинического применения, принадлежит фармакологической компании Beecham (ещё до объединения с SKF — Smith, Kline, Beecham) и биохимику Эрнсту Чейн (E. Chain).

Однако ещё до начала клинического применения пенициллина в 1940 г. E. Abraham и E. Chain выделили штамм *Escherichia coli* (кишечная палочка), продуцирующий фермент, инактивирующий пенициллин [6]. В дальнейшем этот фермент был отнесен к классу β-лактамаз, имеющих в своей структуре также β-лактамное кольцо, гидролизующее антибактериальные препараты. В 1942 г. появилось сообщение о выделении штаммов *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), продуцирующих пенициллиназу (M. Rammeikamp), а уже через несколько лет количество штаммов *Staphylococcus aureus*, способных продуцировать пенициллиназу, составляло 60–80 % от общего числа клинических изолятов данного вида. На сегодня синтез β-лактамаз — один из ведущих механизмов (~80 %), который обеспечивает резистентность энтеробактерий к β-лактамным антибиотикам. β-лактамазы стали распределять на хромосомные и плазмидные. В свою очередь хромосомные ферменты классифицируют на цефалоспориназы, пенициллиназы и β-лактамазы широкого спектра (I, II, III и IV классы по классификации Ричмонда-Сакса). К настоящему времени известно более 500 β-лактамаз, синтезируемых как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами, которые классифицированы на 4 молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общими свойствами и определённым аминокислотным составом [7].

Не явились исключением, в плане ферментативного разрушения, и ампициллин с амоксициллином, поэтому необходимость в создании веществ, которые помогли бы пенициллинам преодолеть свою инактивацию стало жизненно необходимым.

Решение этой задачи началось ещё в начале 50-х годов прошлого столетия, когда предпринимались попытки использования отдельных полусинтетических пенициллинов в качестве ингибиторов  $\beta$ -лактамаз. Однако этот путь исследования успехом не увенчался. В середине 60-х годов у оливановой и клавулановой кислот были обнаружены свойства ингибировать  $\beta$ -лактамазы вследствие наличия в их химической структуре бета-лактамного кольца, способного образовывать стабильный комплекс с  $\beta$ -лактамазой бактерий. Это приводило к необратимому подавлению активности фермента и тем самым предотвращало инактивацию антибактериального препарата.

Правда, идея о том, что  $\beta$ -лактамные структуры могут ингибировать  $\beta$ -лактамазы, возникла несколько раньше, ещё в 1956 году, но первый ингибитор  $\beta$ -лактамаз, то есть клавулановая кислота как производное  $\beta$ -лактамаз *Streptomyces clavulageris*, был синтезирован в начале 70-х годов [8]. Дальнейшее изучение клавулановой кислоты показало, что она является и слабым индуктором синтеза хромосомных  $\beta$ -лактамаз, а также обуславливает низкие темпы роста резистентности микроорганизмов к препарату [9,10].

Итак, антибиотикорезистентность как общебиологический процесс инициировал, в частности, формирование штаммов разных видов микроорганизмов, синтезирующих различные хромосомные  $\beta$ -лактамазы. Синтез этих ферментов распространяется под влиянием индукторов или хромосомных трансформаций, которые приводят к синтезу большого количества лактамаз при отсутствии индукторов. Синтез  $\beta$ -лактамаз штаммами *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* индуцируется пенициллинами и цефалоспоринами. Из них наиболее важным является цефокситин. Синтез большого количества лактамаз связан с резистентностью к новым цефалоспоринам и уреидопенициллинам. Таким образом, проблема антибиотикорезистентности явилась одним из весомых аргументов в инициации и разработке новых защищённых антибактериальных препаратов. Так, в 1981 году создаётся первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту — Аугментин, Beecham Pharmaceuticals (Великобритания), который и в настоящее время широко применяется в клинической практике, особенно при лечении инфекций дыхательных путей. Развитие Аугментина представляло следующие этапы: клавулановая кислота в виде калиевой соли 125 мг в комбинации с 250 мг амоксициллина, то есть 375 мг (2:1), затем клавулановая кислота в виде калиевой соли 125 мг в комбинации с 500 мг амоксициллина, то есть 625 мг, выпускаемые в таблетированной форме (5:1). Имеются и инъекционные формы Аугментина: 0,2 г клавулановой кислоты в комбинации с 1 г амоксициллина (1,2 г порошка для приготовления в 20 мл инъекционного раствора); 0,1 г клавулановой кислоты и 0,5 г амоксициллина (0,6 г для приготовления в 10 мл инъекционного раствора во флаконах). В последующем экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали преимущества «усиленных» препаратов Аугментина, то есть с более высоким соотношением компонентов, в частности, 8:1 (125 мг клавулановой кислоты + 875 мг амоксициллина, что соответствует 1000 мг), 16:1 (Аугментин СР, 125+1875=2000) и 14:1 — педиатрический сироп (Аугментин ЕС, то есть 125 мг клавулановой кислоты+1625 мг амоксициллина, что в сумме составляет 1750 мг препарата). Эффективность комбинации клавуланата с бета-лактамовым аминопенициллином обусловлена тем, что оба

компонента обладают одинаковыми фармакокинетическими свойствами. Предложенная комбинация препарата по активности эквивалентна амоксициллину и ампициллину, но она действует ещё на штаммы стафилококков, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, *Enterobacter* spp., *Esherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей рода *Bacteroides* spp. и *Klebsiella* spp. Режимы дозирования для каждой из перечисленных выше лекарственных форм амоксициллина/клавуланата следующие: 250/125 (2:1) — 3 раза в сутки, 500/125 (4:1) — 3 раза в сутки, 875/125 (7:1) — 2 раза в сутки, 1000/125 (8:1) — 3 раза в сутки, 1750/125 (14:1) — 2–3 раза в сутки, 2000/125 (16:1) — 2 раза в сутки.

В целом появление целого поколения Аугментинов с нарастающей дозировкой амоксициллина обусловлена увеличением распространённости пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (PRSP) в России, США, Европе и других странах (1); большинство PRSP перекрёстно резистентны к макролидам, что ограничивает выбор эмпирической антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей (2); увеличением распространённости штаммов *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы (3).

Что касается пневмококков, то они долгое время считались абсолютно чувствительными к пенициллинам, но на сегодня это совсем не соответствует действительности, так как пневмококк обладает феноменальной способностью вырабатывать устойчивость практически ко всем классам препаратов, традиционно применяемым при лечении инфекций дыхательных путей. Основными проблемами выбора антибактериального препарата при наличии данного возбудителя являются высокий уровень резистентности к пенициллину и  $\beta$ -лактамам, а также резистентность к макролидам. Всё более широко распространённым явлением становится полирезистентность, то есть устойчивость микроорганизма к 3 и более классам препаратов.

В настоящее время потенциал использования комбинации  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз получил новый виток развития, так как инновационной лекарственной формой, преодолевающей антибиотикорезистентность явилось создание Аугментина СР (медленного высвобождения), который как все пенициллины является времязависимым. Поэтому для преодоления наиболее частого возбудителя инфекционных процессов дыхательных путей *S. pneumoniae* может быть увеличена разовая доза (1), сокращение интервала дозирования (более частое введение) (2) или увеличена продолжительность внутривенной инфузии суточной дозы антибактериального препарата (3). Таким образом, увеличение дозы амоксициллина по отношению к клавулановой кислоте удлиняет период времени, в течение которого поддерживается активность антибиотика в отношении чувствительных микроорганизмов. В свою очередь, уменьшение доли клавулановой кислоты позволяет улучшить переносимость препарата, так как именно с ней связывают развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

При обосновании такого сочетания с клавулановой кислотой амоксициллин восстанавливает свою природную активность против *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококков, гонококков, неспорообразующих анаэробов. Помимо этого, спектр антимикробной активности амоксициллина/клавуланата (Аугментин) расширился за счёт действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella* spp. и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

Фармакологические параметры амоксициллина и клавулана-

та сходны и существенно не изменяются при их комбинированном приёме. Так, биодоступность (Т), % — 90 и 90, соответственно (1); максимальная концентрация в сыворотке крови (С<sub>max</sub>), мг/л — 10 и 6 (2), период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>), ч — 1,3 и 1,0 (3), а также связь с белками плазмы, % — 18 и 25, соответственно (4). Итак, амоксициллин/клавуланату характерна высокая биодоступность при приёме внутрь, хорошее проникновение в различные ткани и жидкости организма (исключение составляют гематоэнцефалитический и гематоофтальмический барьеры), что позволяет достичь в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) для чувствительных микроорганизмов.

То есть, говоря о чувствительности того или иного микроорганизма к антибактериальному препарату, подразумевается значение его МПК. Так, МПК 2 мг/л считается пограничным между умеренно-резистентными и резистентными к амоксициллину штаммами *S. pneumoniae*. Маркером микробиологической эффективности времязависимого антибиотика амоксициллина является время (Т), в течение которого концентрация препарата в сыворотке крови выше МПК в 3–4 раза. Для достижения необходимой эффективности достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40–60 % временного интервала между последовательным приёмом разовых доз антибактериального препарата. При назначении амоксициллина/клавуланата в дозировке 875/125 (1000) мг пороговый показатель микробиологической эффективности достигается только в отношении чувствительных и умеренно резистентных штаммов (МПК 1–2 мг/л). Аугментин СР эффективен и в отношении резистентных штаммов (МПК 4 мг/л), что можно рассматривать как эффективное средство против селекции высокорезистентных штаммов *S. pneumoniae*.

Пролонгированный эффект данных лекарственных форм достигается и благодаря модифицированному высвобождению за счёт создания специальной плёночной оболочки (1000 мг+62,5 мг, блистеры).

Высокая доза амоксициллина в новой лекарственной форме Аугментина СР обеспечивает концентрацию препарата в плазме, многократно превышающую МПК умеренно резистентных *S. pneumoniae*. Уровень МПК выше 4 мг/л поддерживается 49 % времени между последовательно принимаемыми дозами антибиотика. Даже в случаях наличия высокорезистентных штаммов показатель микробиологической эффективности препарата достигает 35 %, что достаточно для эрадикации возбудителя. Также в Аугментине СР увеличена продолжительность действия за счёт замедленного высвобождения препарата, что увеличивает антимикробную эффективность, повышая таким образом эрадикационную способность препарата.

В свою очередь, клавулановая кислота в новых лекарственных «усиленных» формах Аугментина присутствует только в быстровысвобождаемой фракции, поскольку крайне важно быстро ингибировать активность β-лактамаз. Активность бактерий, продуцирующих β-лактамазы, снижается при очень низких концентрациях клавулановой кислоты, поэтому минимизация количества ингибитора β-лактамаз позволяет улучшить переносимость препарата без утраты антимикробной эффективности. Результаты многочисленных исследований микробиологической активности Аугментина СР показали, что применение данного препарата позволяет достичь эрадикации устойчивых к пенициллину и эритромицину штаммов *S. pneumoniae*. Кроме того, Аугментин СР обладает высоким эрадикационным потен-

циалом в отношении малочувствительных и нечувствительных к амоксициллину штаммов пневмококков [11].

Итак, успехи борьбы человека с инфекциями неравномерны и подчас недостаточны, казалось бы, в наиболее ясных в этиологическом отношении случаях. Этиология не является чем-то обособленным, она связана с действием реальными отношениями. И действительно, болезни человека, вызванные даже одним и тем же инфекционным агентом, имеют свою историю, свою судьбу. Микроорганизмы по-своему борются за существование во внешней среде, по-своему приспосабливаются к ней. Более того, борьба за существование между патогенными микроорганизмами и человеком не только продолжается, но и усиливается. Неизбежный результат такой борьбы — это, в частности, несоответствие между ростом численности популяции и ограниченностью пищевого ресурса (Томас Роберт Мальтус). Преодоление генетических модификаций микроорганизмов обуславливает синтез новых антибактериальных препаратов, которые являются ни чем иным, как логическим дополнением к существующим, что является стимулом в достижении новых витков резистентности микроорганизмов. Во всей этой сложной клинико-микробиологической ситуации факт остаётся фактом: Аугментин при различных инфекциях, благодаря своим фармакокинетическим модификациям, сохраняет высокую клиническую эффективность. И это доказано клинической практикой и в ходе адекватно контролируемых клинических исследований с участием десятков тысяч больных на протяжении последних 30 лет, что выделяет Аугментин как один из наиболее эффективных и изученных в мире антибактериальных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Fleming, A.* Об антибактериальном действии культур Penicillinum, в особенности в связи с его значением для выделения бацилл инфлюэнцы [Текст] / A. Fleming // *British Journal of Exp. Pathology.* — 1929. — Vol.10 — P. 226–236.
2. *Florey H. W.* Penicillin in "Nature", 1944. — nr,1.
3. *Chain, E. B.* Twenty-five of penicillin therapy in perspective [Text] / E. B. Chain // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1965. — Vol.5 — P. 93–103.
4. *Rolinson, G. N.* 6-APA and development of the β-lactam antibiotic [Text] / G. N. Rolinson // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1995. — Vol. 5. — P. 7–14.
5. *Ходош, Э. М.* Очерки по клинической антибиотикотерапии: история, происхождение, природа и действие [Текст] / Э. М. Ходош. — Харьков:Майдан. — 2003. — 304 с.
6. *Abraham, E. P.* An enzyme from bacteria able to destroy penicillin [Text] / E. P. Abraham, E. Chain // *Nature.* — 1940. — Vol. 373. — P. 837.
7. *Rolinson, G. N.* Forty years of β-lactam research [Text] / G. N. Rolinson // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998. — Vol. 41. — P. 589–603.
8. *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.
9. *Reading, C.* Clavulanic acid a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* [Text] / C. Reading, M. Cole // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11(5). — P. 852–857.
10. *Lister, P. D.* Clavulanate induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin [Text] / P. D. Lister, V. M. Gardner, C. C. Sanders // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 882–889.
11. *Синопальников, А. И.* Модификация лекарственной формы «защищённых» пенициллинов — новые возможности в лечении внебольничной пневмонии [Текст] / А. И. Синопальников // *Consilium medicum: экстравыпуск.* — 2010. — С. 35–38.

Печатается при поддержке ГлаксоСмитКляйн

AGMT/10/UA/02.09.2011/5361