

## **АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: 25-ЛЕТНИЙ ПУТЬ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА**

*Амоксициллин/клавуланат (Аугментин) доступен уже более 20 лет и продолжает быть одним из самых назначаемых в клинике антибиотиков, в том числе при лечении инфекций дыхательных путей. Оба компонента были впервые синтезированы и объединены в комбинированный препарат компанией GlaxoSmithKline. Уникальность Аугментина состоит в сохранившейся за все время клинического применения высокой чувствительности к нему микроорганизмов, значимость которой сегодня увеличивается параллельно с растущей угрозой резистентности к макролидам и фторхинолонам.*

### **ОТКРЫТИЕ И РАЗРАБОТКА АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА**

Первый доступный для клинического применения антибиотик бензилпенициллин (пенициллин G) был разработан в конце 1920х годов. Несмотря на быстрое и широкое внедрение в клиническую практику пенициллина G, препарат был активен только против узкого спектра возбудителей: в основном, стрептококков, стафилококков и гонококков. Кроме того, пенициллин G нельзя было принимать внутрь из-за его неустойчивости в кислой среде. Попытки модифицирования молекулы пенициллина путем использования в ферментативном процессе других предшественников были безуспешными. В середине прошлого столетия после синтеза британской исследовательской лабораторией Beecham 6-аминопенициллиновой кислоты исследования по разработке полусинтетических пенициллинов привели к созданию в 1959 г. фенетициллина, а в 1960 г. – метициллина, первого β-лактаманного антибиотика, устойчивого к стафилококковой β-лактамазе. Результатом дальнейших разработок стало открытие ампициллина – полусинтетического пенициллина для приема внутрь, активного в отношении грамотрицательных возбудителей, таких как *H. influenzae*, *E. coli* и *S. typhi*. Лаборатория Beecham продолжала разработку различных полусинтетических пенициллинов, и в 1972 г. был представлен амоксициллин – препарат с таким же широким антибакте-

риальным спектром, как и ампициллин, однако обладающий значительно лучшей биодоступностью после приема внутрь. Амоксициллин по сравнению с ампициллином действовал быстрее против некоторых микроорганизмов и позволял достичь в два раза большей концентрации в плазме. Ингибирующие β-лактамазы свойства клавулановой кислоты, высокая биодоступность и мощная активность в широком антибактериальном спектре амоксициллина были соединены в одной таблетке, содержащей амоксициллина тригидрат и калия клавуланат. В этой форме амоксициллин/клавуланат (Аугментин) был впервые выпущен на рынок Великобритании в 1981 г., а затем и во всем мире.

### **АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ СЕГОДНЯ**

Амоксициллин/клавуланат активен в отношении непродуцирующих и продуцирующих β-лактамазы микроорганизмов, таких как *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. Эффективность препарата доказана в лечении инфекционных заболеваний мочеполовой системы, дыхательных путей и мягких тканей. Сегодня амоксициллин/клавуланат чаще всего назначается в эмпирической терапии бактериальных инфекций дыхательных путей – внебольничной пневмонии и обострений хронического бронхита, острого бактериального синусита, острого среднего отита. Недавние исследования показали, что кли-

ническая эффективность амоксициллина/клавуланата при лечении инфекций дыхательных путей и острого среднего отита поддерживается на уровне 90% (Т. Schaberg и соавт., 2001; В. Roson и соавт., 2001; J.A. Hedrick и соавт., 2001). В большинстве случаев у докторов не всегда есть возможность быстро определить возбудителя инфекционного процесса и его чувствительность к различным антибиотикам. Тем более ценным становится применение Аугментина для эмпирической стартовой терапии.

#### **РАЗРАБОТКА ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ДОЗИРОВКИ АМОКСИЦИЛЛИНА/ КЛАВУЛАНАТА**

В начале применения дозировка Аугментина для взрослых была 250 мг амоксициллина 3 раза в день со 125 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли). На протяжении десяти лет соотношение амоксициллина и клавуланата изменяли согласно появляющимся данным клинических исследований. Однако в большинстве дозировок количество клавуланата оставалось на уровне 125 мг для взрослых и 3,2 мг/кг для детей (соответственно 250-375 мг и 6,4-10 мг/кг в сутки), так как такая доза оказалась достаточной для ингибирования клинически значимых  $\beta$ -лактамаз и защиты амоксициллина.

Для соответствия национальным стандартам дозировок амоксициллина в Европе (первоначально в Германии) и затем в США была зарегистрирована дозировка 500/125 мг (4:1) 3 раза в день. Затем было доказано, что для лечения легких и средне-тяжелых бактериальных инфекций возможен прием Аугментина 625 мг 2 раза в сутки. Так появилась форма таблеток для 2-кратного приема – Аугментин BD (bi-daily). Для лечения тяжелых инфекций у взрослых впервые в Испании и Италии была представлена дозировка 875/125 мг с соотношением компонентов таблетки 7:1. Увеличение дозы амоксициллина по отношению к клавуланату с 4:1 до 7:1 удлиняет период времени, в течение которого поддерживается активность препарата в отношении продуцирующих бета-лактамазы микроорганизмов. Аугментин 875/125 мг при приеме два раза в день достигает больших максимальных плазменных концентраций и мо-

жет в связи с этим обладать повышенной активностью в отношении патогенных микроорганизмов, имеющих высокую МПК. Интересен тот факт, что клавуланат в дозе 125 мг 2 раза в сутки эффективно подавляет бета-лактамазы, продуцируемые бактериями, т.к. активность бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, подавляется при очень низких концентрациях клавуланата. Помимо таблетированных форм, сегодня существует и детская суспензия 228,5 мг/5 мл с соотношением амоксициллина и клавуланата 7:1 для удобного приема 2 раза в день.

Значительный рост распространенности резистентных штаммов *S. pneumoniae* в Америке и некоторых странах Западной Европы привел к созданию особой формы Аугментина (Аугментин XR 2000/125 мг или SR 1000/125 мг) 2 раза в день с пролонгированным высвобождением амоксициллина, что позволило улучшить фармакокинетику и воздействовать не только на умеренно резистентные, но и на резистентные штаммы *S. pneumoniae*. Для решения проблемы резистентности в педиатрии была разработана высокодозовая суспензия Аугментин ES.

#### **СОХРАНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА**

Распространение во многих регионах мира резистентных к антибактериальной терапии штаммов респираторных патогенов приводит к пересмотру эффективности наиболее назначаемых препаратов. В литературе не описано случаев клинических неудач пенициллинотерапии инфекций респираторного тракта, вызванных резистентными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*, при назначении адекватных доз (J. Garau, 2001). Однако опубликованы многочисленные сообщения о таких случаях, доказанных бактериологически, у пациентов, которые получали антибактериальные препараты других групп (R. Dagan и соавт., 2001; J. Garau, 2003; J.R. Lonks и соавт., 2002). Сообщается о случаях неэффективной терапии внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, при назначении макролидов (J. Garau, 2001; J. Garau, 2003) и левофлоксацина (R. Davidson и соавт., 2002).

### ***H. influenzae* u *M. catarrhalis***

Амоксициллин/клавуланат был изначально разработан для расширения антибактериального спектра на продуцирующие β-лактамазы микроорганизмы. На протяжении 25 лет клинического применения важность этого свойства препарата возрастала одновременно с увеличением распространенности во всех регионах мира штаммов, продуцирующих β-лактамазы. По данным Alexander Project, продукция β-лактамаз *H. influenzae* была на уровне 10-20% в России, Швейцарии, Испании и Великобритании, 20-30% – в США, Франции, Сингапуре, Саудовской Аравии и Гонконге; продукция β-лактамаз *M. catarrhalis* в 2001 г. варьировала от 88,9% в Германии до 100% во Франции и Гонконге.

В Alexander Project изучали также чувствительность *H. influenzae* и *M. catarrhalis* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. В период с 1992 по 2001 год чувствительность к амоксициллину варьировала от 78 до 86%, что отражало распространение продуцирующих β-лактамазы штаммов. Чувствительность же к амоксициллину/клавуланату была высокой на протяжении всего исследования (более 97%), а при назначении высоких доз препарата превышала 99%. *M. catarrhalis* (94% штаммов продуцировали β-лактамазы) была чувствительна к обычным дозам амоксициллина/клавуланата в 99% случаев, к высоким – в 100%. Полученные результаты иллюстрируют роль клавуланата в защите амоксициллина от разрушения бактериальными β-лактамазами. Dagan R. и соавторы (2000) сравнивали бактериологическую эффективность амоксициллина/клавуланата (45/6,4 мг/кг/сут за 2 приема в течение 10 дней) и азитромицина (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг в течение 4 дней) у 238 детей с острым средним отитом. Через 46 дней терапии у детей с установленным единственным патогеном *H. influenzae* бактериологическое излечение в группе амоксициллина/клавуланата было достигнуто в 86,7% случаев, в группе азитромицина – в 39,4% ( $p=0,0001$ ). Более высокая бактериологическая эффективность амоксициллина/клавуланата привела к достоверному увеличению клинической эффективности в

отношении *H. influenzae* на 12-14-й день ( $p=0,01$ ).

### ***S. pneumoniae***

Постоянно высокая распространенность пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* на протяжении 1992-2001 гг. отмечена в Alexander Project (10-24%). При этом чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату оставалась на уровне 96,1%, а при назначении высоких доз препарата достигала 98,1%. Несмотря на небольшое различие, назначение высоких доз амоксициллина/клавуланата позволяет ожидать лучших результатов лечения при вероятности вовлечения резистентных штаммов, а также уменьшает риск их распространения. По данным Alexander Project, различие в эффективности стандартных и высокодозовых режимов было более очевидно в регионах с высокой распространенностью резистентных штаммов *S. pneumoniae*.

#### **РАЗВИТИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Резистентность к β-лактамам *S. pneumoniae* развивается за счет изменений пенициллинсвязывающих белков (РВР), что приводит к снижению аффинности к антибиотикам данной группы. β-Лактамы различаются по своей способности к спонтанной селекции резистентных штаммов и к повышению резистентности штаммов с уже сниженной чувствительностью к β-лактамам. Так, в исследовании F. Siaoüi и соавторов (1996) показано, что пенициллины (в том числе амоксициллин/клавуланат) обладают относительно низким потенциалом селекции мутантных штаммов *S. pneumoniae* с незначительным повышением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Напротив, некоторые цефалоспорины (цефиксим, цефуроксим, цефпродоксим, цефотаксим и цефаклор) индуцировали наряду с высокой частотой резистентных штаммов значительное повышение МПК, которая, тем не менее, для пенициллинов оставалась низкой или даже снижалась (F. Siaoüi et al., 1996; G.A. Pankuch et al., 1998).

Нечувствительность к макролидам и фторхинолонам приобретаетс­я благодаря

различным механизмам, сходным с таковыми при резистентности к пенициллинам. Однако резистентность к макролидам и фторхинолонам может селектироваться и при воздействии субингибирующих концентраций указанных антибиотиков. G.A. Pankuch и соавторы (1998) сравнивали селекцию резистентных штаммов при экспозиции амоксициллина/клавуланата по сравнению с азитромицином. Культивирование с амоксициллином/клавуланатом привело к повышению МПК (с 0,008 до 1,25 мг/л) только у одного из шести чувствительных к пенициллину штаммов, причем у остальных штаммов МПК оставалась стабильной. Для сравнения, азитромицин легко вызывал селекцию резистентных штаммов: МПК увеличилась у 8 штаммов из 10 с 0,03-4 до 0,5-256 мг/л). При изучении хинолонов Davied и соавторы (1999) установили, что ципрофлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин повышали МПК у 10 из 10 исследованных штаммов *S. pneumoniae*. Напротив, культивация с субингибирующими концентрациями амоксициллина / клавуланата привела к повышению МПК только у одного штамма из 10 после 24 поколений культур.

Подобные многоэтапные исследования резистентности проводились также для *H. influenzae*. Амоксициллин/клавуланат не индуцировал селекцию резистентных штаммов в отличие от азитромицина (10 из 10 штаммов) и кларитромицина (8 из 10 штаммов). Кроме того, при экспозиции азитромицина и кларитромицина очень высокая МПК (более 256 мг/л) отмечена у 6 из 10 штаммов (C. Clarc et al., 2002).

На развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам важную роль играет фармакокинетический / фармакодинамический профиль препарата. Так, сравнительный анализ данных Alexander Project и традиционной антибиотикотерапии в различных регионах показал, что увеличение пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae* во Франции было прямо пропорционально увеличению частоты назначения цефалоспоринов. Подобную ситуацию можно наблюдать и в отношении макролидов с большим периодом полувыведения. Например, для азитромицина этот показа-

тель составляет 68 часов, другими словами, полная элиминация препарата из организма наступает не раньше 14-20-го дня после принятия дозы. На протяжении всего этого времени концентрация в плазме сохраняется ниже МПК, что обеспечивает «селекционное окно» для развития нечувствительных штаммов (E.R. Wald, 1998; F. Baquero, M.C. Negri, 1997; F. Baquero, 1999).

В Alexander Project отмечена высокая корреляция между резистентностью *S. pneumoniae* к макролидам и частотой назначения длительно действующих макролидов, таких как азитромицин и кларитромицин ( $r=0,896$ ). При этом не выявлено корреляции с коротко действующими макролидами ( $r=-0,099$ ) (F. Baquero, 1999).

Применение антибактериальных препаратов оптимизированным фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем, таких как амоксициллин/клавуланат, максимизирует вероятность элиминации микроорганизма и при этом минимизирует время воздействия на бактериальные патогены субингибирующих концентраций (P. Ball et al., 2002; J.R. Lonks et al., 2002).

#### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Амоксициллин/клавуланат обычно хорошо переносится. Наиболее обширный анализ безопасности и переносимости провели Neu и соавторы (1993). Авторы оценили данные по безопасности из 374 отчетов клинических испытаний амоксициллина/клавуланата, опубликованных за период 1979-1992 гг., включивших 32440 пациентов. Во всех исследованиях применяли режим дозирования три раза в день. Побочные эффекты отсутствовали у большинства пациентов; у 8,4% отмечены диспепсические явления. В 89 сравнительных исследованиях частота отмены амоксициллина / клавуланата была сравнима с таковой других антибактериальных препаратов – 10 и 9% соответственно.

В исследовании A. Calver и соавторов с участием 1191 взрослых пациентов показано, что частота побочных эффектов достоверно не различается при назначении амоксициллина/клавуланата 875/125 мг 2 раза в день или 500/125 мг 3 раза в день. Тем не менее у пациентов, получавших

препарат два раза в день, наблюдали тенденцию к уменьшению частоты диареи (2,9 против 4,9%,  $p=0,28$ ).

Педиатрические дозировки амоксициллина/клавуланата также хорошо переносятся. Как и у взрослых, большинство побочных эффектов – желудочно-кишечные расстройства – легкой степени тяжести, которые быстро проходят. В исследовании с участием 3048 детей до 14 лет, которые получали дозу амоксициллина от 300 до 450 мг 3 раза в день, серьезных побочных эффектов отмечено не было (Н. Dietz и соавт., 1999).

Сравнительное исследование безопасности и переносимости высоких доз амоксициллина/клавуланата в педиатрии (90/6,4 мг/кг/сут) по сравнению с традиционными (45/6,4 мг/кг/сут) не выявило каких-либо различий в частоте и характере побочных эффектов. Хотя доза амоксициллина в новой дозировке увеличена почти в два раза, количество клавуланата осталось тем же, что объясняет сравнимую частоту диареи при назначении высокой и стандартной дозировок (G. Vottenfield и соавт., 1998).

### **Выводы**

Развитие и распространение антибактериальной резистентности основных патогенов инфекционных заболеваний дыхательных путей значительно снизило эффективность некоторых широко используемых антибиотиков, в основном с субоптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами. Однако это не относится к амоксициллину/клавуланату, который после более 20 лет клинического применения сохранил высокую антибактериальную эффективность. Оптимизированные для максимальной эрадикации возбудителя параметры фармакокинетики / фармакодинамики позволяют не только увеличить частоту клинического и бактериологического излечения, но и замедлить развитие и

распространение резистентных штаммов. Фармакокинетический / фармакодинамический профиль амоксициллина / клавуланата обеспечивает сохранение антибактериальной активности против продуцирующих β-лактамазы штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а также многих нозокомиальных штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллинам. Большинство инфекций дыхательных путей лечат эмпирически, поэтому при выборе антибактериального препарата важно учитывать все основные респираторные патогены и возможную резистентность к антибиотикам. Рекомендации по противомикробной терапии инфекций дыхательных путей должны быть основаны на принципе целевой бактериальной эрадикации и отражать региональную резистентность (P. Ball и соавт., 2002). Хотя руководства по лечению респираторных инфекций неодинаковы в различных странах, амоксициллин / клавуланат закономерно включен в ведущие рекомендации (табл.). Это отражает высокую клиническую и бактериологическую эффективность препарата против *S. pneumoniae* и продуцирующих β-лактамазы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Кроме того, амоксициллин/клавуланат – хорошо известный препарат с установленным профилем безопасности, назначенный более 819 млн пациентов во всем мире. Возможность применения высоких доз амоксициллина / клавуланата, в частности разработанной пролонгированной формы, позволяет чаще достигать успеха при вовлечении в патологический процесс резистентных микроорганизмов и, что имеет огромное значение, минимизировать селекцию и появление резистентных штаммов в будущем. Уникальная комбинация амоксициллина/клавуланата, изначально разработанная и усовершенствованная сегодня для борьбы с резистентными микроорганизмами, продолжает оставаться ценным клиническим инструментом для лечения инфекций дыхательных путей.

<i>Показание</i>	<i>Руководство</i>	<i>Рекомендации</i>
Острый бактериальный синусит	Sinus and Allergy Health Partnership	Амоксициллин/клавуланат – эмпирическая терапия первой линии ОБС легкой и средней степени тяжести
Обострение хронического бронхита	WHO Model Prescribing Information	Амоксициллин/клавуланат – терапия выбора
Внебольничная пневмония	Spanish Society for Pulmonology and Thoracic Medicine	Амоксициллин/клавуланат – при нетяжелой пневмонии при вероятности резистентной флоры; при тяжелой пневмонии – независимо от вероятности резистентной флоры
Внебольничная пневмония	The French Infectious Disease Society (SPILF)	Амоксициллин у пациентов $\geq 40$ лет без сопутствующих заболеваний; амоксициллин/клавуланат – препарат выбора у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и у пациентов, требующих госпитализации
Внебольничная пневмония	American Thoracic Society	Амоксициллин/клавуланат + макролид для амбулаторного лечения взрослых пациентов при наличии дополнительных факторов риска, таких как сердечно-легочное заболевание или вероятность вовлечения резистентных <i>S. pneumoniae</i> или анаэробов
Острый средний отит	US Centers for Disease Control	Эффективность против <i>S. pneumoniae</i> – важнейший фактор выбора эмпирической терапии при этом заболевании; амоксициллин – препарат выбора благодаря его выгодному фармакодинамическому профилю в отношении резистентных <i>S. pneumoniae</i> , однако комбинация амоксициллина с клавуланатом также рекомендована, так как позволяет расширить антибактериальный спектр на продуцирующие $\beta$ -лактамазы штаммы <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>
Средний отит	WHO Model Prescribing Information	Амоксициллин/клавуланат для лечения среднего отита – препарат выбора в регионах с широкой распространенностью продуцирующих $\beta$ -лактамазу штаммы <i>H. influenzae</i> ; высокие дозы амоксициллина/клавуланата – терапия выбора при высокой распространенности пенициллинрезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i>

**В УКРАИНЕ АУГМЕНТИН ПРЕДСТАВЛЕН НЕСКОЛЬКИМИ ФОРМАМИ:**

- *Аугментин ВД таблетки 625 мг (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) №14;*
- *Аугментин таблетки 100 мг (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты) №14;*
- *Аугментин порошок для приготовления сиропа 228,5/5 мл (в 5 мл сиропа 200 мг амоксициллина и 28,5 мг клавулановой кислоты);*
- *Аугментин порошок для приготовления раствора для в/в инъекций – флаконы 600 мг (500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты) и 1200 мг (500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты).*

По материалам White A.R. et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanat) in the treatment of community acquired respiratory tract infections: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) 53 Suppl. S1, i3-i20.

*Подготовил Алексей Гладкий*

AGMT/10/UA/01.04.2008/1368