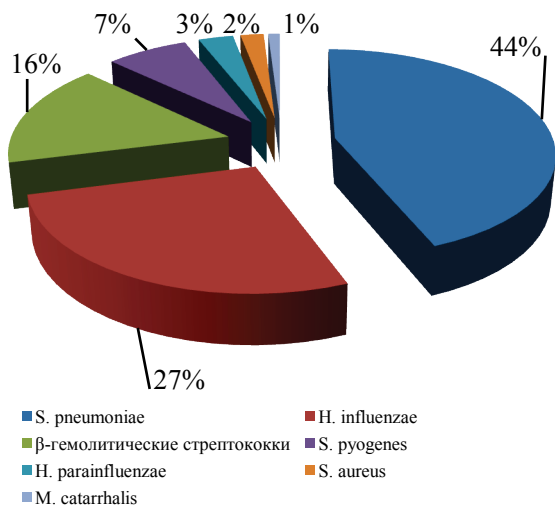


**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАХИЩЕНИХ АМІНОПЕНІЦИЛІНІВ
В ЛІКУВАННІ ДОРΟΣЛИХ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО СИНУСИТУ**

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Мітін)
Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця (ректор – акад. НАМН України,
проф. В.Ф. Москаленко)*

Гострий синусит є одним з найбільш поширених захворювань нашого регіону, що складає 20-25% від загальної кількості стаціонарних хворих та 15-16% від амбулаторних пацієнтів. Це призводить до тимчасової втрати працездатності [2] та значних економічних втрат.

На думку багатьох авторів, основними збудниками синуситів є представники пневмококів і гемофільної палички, які продукують бета-лактамази (рис.) [5, 8, 9].



На сьогоднішній день загальною тенденцією є наростання резистентності пневмококів. Антибіотикорезистентність є дуже серйозною проблемою в терапії дорослих хворих на гострий синусит в країнах Західної Європи. Так, в Іспанії відсоток штамів пневмокока, резистентних до пеніцилінів, складає 28%, резистентних до макролідів –

37%, а резистентних до цефалоспоринів – 39%. Аналогічні показники у Франції становлять 27, 58 і 41%, відповідно. В Україні, де системне призначення антибіотиків при гострих синуситах не мало такого поголового характеру, показники антибіотикорезистентності на порядок нижчі. За даними багатьох авторів, пневмококи характеризуються високою резистентністю лише до двох антимікробних препаратів: котримоксазолу (32,4% резистентних штамів) і тетрацикліну (29,4%). Відсоток штамів, резистентних до пеніциліну, складає 7,4%, до макролідів (азитроміцину і кларитроміцину) – 1,5% [12, 14, 16].

Таким чином, боротьба із збудниками інфекцій, стійкість яких до протимікробних засобів обумовлена виробленням β-лактамаз, відіграє ключову роль в клінічній практиці отоларинголога.

У сучасній практиці лікаря широко представлені представники антибактеріальних препаратів, що потенціюються інгібіторами β-лактамаз [3, 4, 6, 20].

Амоксицилін/клавуланат давно вже став базовим засобом при лікуванні хворих на синусит [1, 7, 16, 22]. Це пояснюється тим, що з усіх доступних «оральних» пеніцилінів і цефалоспоринів, включаючи препарати II-III покоління, амоксицилін найбільш активний відносно пеніцилінрезистентних пневмококів і, наприклад, в 4 рази його активність перевищує ампіцилін. Інший інгібітор β-лактамаз – сульбактам до недавнього часу використовувався лише при позалікарняних інфекціях, викликаних,

зокрема, гемофільною паличкою, кишковою паличкою або метицилінчутливими стафілококами. Проте відмінні властивості сульбактаму, а саме: здатність швидко досягати високих концентрацій в навколоносових пазухах, відповідність режиму дозування; взаємозв'язок фармакодинаміки і фармакокінетики; швидке отримання клінічного ефекту допомогли емпіричній антибактеріальній терапії в оториноларингології зайняти провідне місце [1, 3, 10, 11].

Однією з переваг сульбактаму перед іншими інгібіторами є велика стійкість до більшості плазмідійних β -лактамаз і навіть хромосомних β -лактамаз 1-ї групи [15], він має також власну бактерицидну активність відносно *Bacteroides fragilis* і *Acinetobacter spp* [18]. Такий спектр антимікробної дії дозволяє використовувати комбіновані препарати з сульбактамом (амоксицилін з сульбактамом) при лікуванні пацієнтів з хронічною патологією, наприклад, при хронічному синуситі та при госпітальних інфекціях.

На жаль, навіть сучасні антибактеріальні препарати, що містять інгібітори β -лактамаз, мають певну небажану побічну дію, зокрема, на ШКТ. Так, амоксицилін/клавуланат призводить до виникнення діареї і диспепсії. Головною причиною діарейного синдрому, як вважають, являється негативний клавуланату як на анаеробну сапрофітну мікрофлору, так і безпосередньо на слизову оболонку кишечника. Клавуланат всмоктується в кишечнику не повністю, оскільки є слабкою кислотою. Амоксицилін же – слабка основа, тому якнайповніше його всмоктування відмічається при лужному значенні рН, що має місце у верхніх відділах тонкого кишечника. Так, доведено, що заміна клавуланата на інший інгібітор бета-лактамаз-сульбактам здатна істотно зменшити навантаження на кишечник і мінімізувати негативну дію на органи травлення [3, 4, 19].

Сульбактам має значно більшу, ніж клавуланат, стійкість до змін рН середовища. З практичної точки зору, це означає, що в умовах із значними варіаціями кислотності середовища сульбактам може активніше проникати в тканини за клавуланат. Разом з цим значна толерантність сульбактаму до змін рН дозволяє вводити його внутрішньо-

м'язово і навіть в порожнини. Таким чином, сульбактам має фармакодинамічні і фармакокінетичні властивості, здатні забезпечити максимально можливий захист пеніцилінів від гідролізуючих ферментів, що продукуються штамми мікроорганізмів, зводячи до мінімуму усі можливі побічні ефекти.

Дуже перспективним представляється новий препарат захищеного амоксициліну, в якому в якості інгібітора β -лактамаз використаний не клавуланат, а сульбактам ("Трифамокс ІБЛ®", "Laboratorios Bago", Аргентина).

Трифамокс ІБЛ® може вважатися одним з принципових лідерів в лікуванні хворих з бактеріальними респіраторними інфекціями по багатьом позиціям завдяки своєму складу [20]. Амоксицилін розподіляється в більшості органів, тканин і біологічних рідинах, створює високі концентрації в навколоносових пазухах, легенях, сечі, слизовій оболонці кишечника, репродуктивних органах, кістках, плевральній і перитонеальній рідинах. У невеликих кількостях він проходить через плаценту і потрапляє в грудне молоко; дослідження у вагітних підтвердили відсутність тератогенної, ембріо- і фетотоксичної дії [20, 21].

Сульбактам має спорідненість з бета-лактамазами, будучи їх необоротним інгібітором, що запобігає розщеплюванню амоксициліну. В цілому сульбактам потенціює дію амінопеніцилінів проти грам (-) бактерій, збільшуючи його з 5 до 40-60% [6, 7]. Сульбактам стійкіший до більшості плазмідійних і навіть хромосомних бета-лактамаз, ніж клавуланат, в кілька разів, і тим самим підсилює дію самого антибіотика. Інгібітори потенціюють вплив пеніцилінів не лише за рахунок блокади ензимів, але і завдяки антиінфуляційному ефекту та посиленню бактерицидних властивостей поліморфно-ядерних нейтрофілів, а також внаслідок своєрідного ефекту нівелювання продукції бета-лактамаз, що зберігається, наприклад, проти штамів *H. influenzae* до 5 і більше годин.

Для нашої країни амоксицилін / сульбактам достатньо новий комбінований антибіотик в практиці отоларинголога, тому виключно важливим є представити вітчизняні дані про його клінічну ефективність і переносимість.

На базі кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця нами були отримані докази ефективного і безпечного лікування дорослих з гострим бактеріальним синуситом за допомогою стандартної комбінації амоксициліну/сульбактаму (препарат "Трифамокс ІБЛ®", "Laboratorios Vago", Аргентина).

Метою клінічного дослідження було вивчення ефективності і безпеки амоксициліну/сульбактаму як монотерапії при гнійній формі синуситу, в порівнянні з амоксициліном/клавуланатом.

Порівняльне рандомізоване дослідження виконано у 60 осіб віком від 18 до 52 років, що відповідали критеріям включення, які були встановлені протоколом, з підтвердженим клінічно і рентгенологічно діагнозом синуситу (табл. 1).

Пацієнти були розподілені на 2 рівні за чисельністю групи. У дослідження не включалися хворі з ускладненим гострим, рецидивуючим або хронічним синуситом, з онкологічними процесами будь-якої локалізації. Також були виключені пацієнти, які отримували будь-які

антибактеріальні препарати на етапі, що передував включенню в дослідження; вагітні і годуючі груддю жінки, а також особи з вказівкою на непереносимість бета-лактамних антибіотиків в анамнезі. Хворі обох груп отримували стандартне лікування з приводу синуїтів, яке включало деконгестанти інтраназально, пероральні нестероїдні протизапальні препарати, муколітики і антибіотики. Хворі 1-ї групи (N=30) отримували амоксицилін/сульбактам всередину по 1 пігулці ("Трифамокс ІБЛ") 3 рази на добу; пацієнти 2-ї групи (N=30 осіб) лікувалися амоксициліном/клавуланатом всередину по 1 пігулці (500 мг амоксициліна + 125 мг клавуланата) 3 рази на добу. Тривалість лікування складала 7 днів. Клінічна ефективність і безпека препарату оцінювалася в 1-й день дослідження, через 72 години і на 7-у добу після початку лікування на підставі динаміки вираженості клінічних симптомів захворювання, рентгенологічних показників, по наявності або відсутності побічних явищ.

Під час лікування пацієнти не отримували інших протимікробних препаратів.

Таблиця 1

Характеристика груп хворих, що взяли участь в дослідженні

Показники	Амоксицилін/сульбактам (1-а група)	Амоксицилін/клавуланат (2-а група)
Кількість хворих	30	30
Вік (в роках)	19-64	20-59
Середній вік (в роках), M±m	40,7±13,9	44,0±15,1
Стать (чоловіки/жінки)	13/17	12/18
Односторонній синусит(n)	18	16
Двосторонній синусит (n)	12	14

Для обстеження хворих обох груп був використаний весь загальноприйнятий арсенал анамнестичних даних,

клінічних і рентгенологічних методів обстеження. Рентгенографія навколоносових пазух в прямій проекції виконувалась двічі

– перед лікуванням і на 7-у добу після його початку.

Наявність і тяжкість симптомів оцінювалася за наступною шкалою (табл. 2).

Сума усіх балів представлена у вигляді загальної клінічної оцінки (ЗКО) стану хворого, що обстежується.

Оцінка клінічної ефективності проводилася відповідно до умов протоколу за наступними критеріями: 1) значне покращання – повне зникнення ознак захворювання або зниження ЗКО не менше, ніж на 90%; 2) без ефекту – персистенція ознак інфекції через 72 год від початку лікування, що потребувало зміни антимікробного пре-

парату; 3) погіршення – прогресування ознак інфекції через 72 год від початку лікування, що вимагає зміни антимікробного препарату.

У осіб з лихоманкою температура тіла визначалась 3 рази на добу через рівні проміжки часу. В індивідуальній карті хворого вказувалася максимальна температура.

Всі скарги обстежуваних, які відмічали побічні ефекти препаратів, що застосовувалися, реєструвалися із занесенням до протоколу обстеження та зазначенням ураженого органа або системи, виду побічної реакції, її вираженості, тривалості та комплексу заходів по її усуненню.

Таблиця 2

Критерій оцінки	Ступінь вираженості	Бали
Загальний стан хворого	задовільний	0 балів
	середньої тяжкості	1 бал
	тяжкий	2 бали
Підвищення температури тіла	відсутнє (36,6°C)	0 балів
	≥37°C	1 бал
	37,1-38°C	2 бали
	> 38°C	3 бали
Головний біль	відсутній	0 балів
	слабкий	1 бал
	помірний	2 балла
	сильний	3 бали
Закладання носа	відсутня	0 балів
	слабке	1 бал
	помірне	2 бали
	сильне	3 бали
Гнійні виділення з носа	відсутні	0 балів
	присутні	1 бал
Рентгенологічні показники (рівень рідини у пазусі)	відсутні	0 балів
	присутні	1 бал

Переносимість препаратів оцінювалася за наступними критеріями – перший день дослідження, через 72 години і на 7-у добу після початку лікування: 1) добра переносимість – за відсутності побічних ефек-

тів, чітко пов'язаних з прийомом препарату; 2) задовільна переносимість – при слабко-виражених, транзиторних побічних ефектах, що не потребують відміни препарату; 3) незадовільна переносимість – при виник-

ненні побічних ефектів, що потребують відміни препарату та інтенсивної фармакологічної корекції ускладнень, які виникли.

Динаміка переносимості препарату в залежності від тривалості прийому наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Час від початку лікування	Переносимість препаратів					
	добра		задовільна		незадовільна	
	1-а гр.	2-а гр.	1-а гр.	2-а гр.	1-а гр.	2-а гр.
	кількість спостережень (%)					
1-й день лікування	100%	100%	-	-	-	-
Через 72 години	93,3%	80%	6,7%	13,3%	-	6,7%
На 7-й день	93,3%	80%	6,7%	13,3%	-	6,7%

Таким чином, з наведених в таблиці даних видно, що тривалість використання амоксициліну/сульбактаму та амоксициліну/клавуланату не впливає на розвиток побічних ефектів. В той же час кількість хворих із задовільною та незадовільною оцінкою переносимості в групі контролю на 13% перевищує показники переносимості в основній групі. Зазначені пацієнти потребують інтенсивної фармакологічної корекції ускладнень, що виникли, або відміни препарату, що створює додаткове навантаження на організм хворого та вимагає додаткових витрат.

Динаміка загальної клінічної оцінки протягом періоду спостереження у обстежуваних основної і контрольної груп, а також початкова ЗКО в групах, яка складала $6,3 \pm 1,5$ і $6,2 \pm 1,9$, відповідно, показали закономірне зниження показників в обох групах

без істотних статистичних відмінностей між ними (табл. 4).

Кількість хворих в обох групах, у яких редуція клінічної оцінки через 72 год становила понад $55 \pm 2\%$, не відрізнялася: при використанні амоксициліну/сульбактаму таких пацієнтів було 16, тоді як в групі з амоксициліном/клавуланатом – 17. Статистичний аналіз показав відсутність достовірності відмінностей ($p=0,05$). Клінічна ефективність препаратів, що оцінювалась на 7-й день після початку лікування, складала 90% та 86%, відповідно (табл. 4).

Дані клінічної оцінки проведеного лікування свідчать про те, що застосування препаратів амоксицилін/сульбактам і амоксицилін/клавуланат на 7-й день від початку антибіотикотерапії дає рівну ефективність при гострому синуситі у дорослих (дані за шкалою ЗКО).

Таблиця 4

Динаміка загальноклінічної оцінки у хворих основної і контрольної груп		
Час від початку лікування	Амоксицилін/сульбактам	Амоксицилін/клавуланат
	загальна оцінка ($M \pm m$)	
1-й день лікування	$6,3 \pm 1,5$	$6,2 \pm 1,9$
Через 72 години	$3,1 \pm 2,7^*$	$3,3 \pm 2,4^*$
На 7-й день	$1,1 \pm 0,5^*$	$1,2 \pm 0,7^*$

Примітки: * - $p < 0,01$ в порівнянні з початковим рівнем у відповідній групі

Проведене нами дослідження довело, що амоксицилін / сульбактам (“Трифамокс ІБЛ®”) і амоксицилін / клавуланат статистично достовірно зменшували ознаки запалення, проте істотних відмінностей в групах не відмічено. Під впливом антибіотиків зменшувалося число лейкоцитів, нормалізувалась патологічно змінена лейкоцитарна формула, рентгенологічні показники, температура тіла, зникали закладання та гнійні виділення з носа, головний біль. Однак переносимість амоксициліну / сульбактаму була краща, ніж амоксициліну / клавуланату. Загальна кількість пацієнтів, у яких з’явилися побічні реакції при прийомі амоксициліну/сульбактаму, складала лише 6,7%, в той час як при використанні амоксициліну / клавуланату – 20%, в тому числі 6,7% потребували заміни антибіотика. Переважною побічною реакцією при застосуванні амоксициліну/клавуланату була діарея, що мала місце у 4 осіб (порівняно з амоксициліном/сульбактамом, де таких хворих було

лише 2; $p < 0,05$). В жодному випадку не зареєстровано розвитку тяжких, загрозливих життю або фатальних реакцій на досліджувані препарати.

Отже, підводячи підсумки нашого дослідження, можна відмітити безумовну потребу в антибіотиках такого класу, як амоксицилін/сульбактам, який приводить до мінімізації небажаних ефектів за рахунок застосування низькотоксичного інгібітора β -лактамаз, але в той же час забезпечує достатній клінічний ефект у щоденній практиці отоларинголога. Можливість реально здійснювати з їхньою допомогою таку необхідну ротацію препаратів є одним з ключових моментів запобігання антибіотикорезистентності.

Проведене рандомізоване порівняльне дослідження підкреслює фармакодинамічні переваги комбінації амоксициліну / сульбактаму перед амоксициліном / клавуланатом, що дозволяє рекомендувати її як препарат вибору при лікуванні дорослих, хворих на гострий синусит.

1. Березин А.Г., Ромашов О.М., Яковлев С.В. и соавт. Характеристика и клиническое значение β -лактамаз расширенного спектра // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – №7. – С. 5-11.
2. Герасимов В.Б., Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология средств антибактериальной терапии распространенных инфекций// Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. – М.: Медицина, 2005. – С. 166-319.
3. Карпов О.И. Клинико-фармакологическая характеристика амоксициллина /сульбактама // Фарматека. – 2005. – 19 (114). – С. 5-7.
4. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/ клавуланата // Фарматека. – 2005. – № 12. – С. 30-35.
5. Карпов О.И. Амоксициллин/сульбактам сквозь призму свойств и клинического опыта // Фарматека. – 2006. – №5. – С. 16-23.
6. Козлов Р.С., Веселов А.В. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов // Клин. микробиол. Антимикроб. химиотер. – 2010. – Том 8, № 2. – С. 14-21.
7. Крюков А.И., Сединкин А.А. Сравнительная эффективность и безопасность амоксиклава (амоксициллина-клавуланата) и ампициллина в лечении острого бактериального синусита // Вестн. оториноларингологии. – 2004. – №1. – С. 49-50.
8. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения// Клин. рекомендации. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 72 с.
9. Хохлов А.Л. Принципы антимикробной терапии синусита // Консервативные и хирургические методы в ринологии / Под ред. М.С. Плужникова. – СПб: Диалог, 2005. – С. 76–118.
10. Chadha R, Kashid N, Jain DV. Microcalorimetric evaluation of the in vitro compatibility of amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam with ciprofloxacin. J Pharm Biomed Anal. – 2004;36(2):295–307.
11. Colodner R. Extended.Spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists // Am J Infect Control. – 2005. – 33. – P. 104-107.
12. Deshpande L.M., Fritsche T.R., Jones R.N. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY // Antimicrobial Surveillance Program.

- Diagn Microbiol Infect Dis. – 2011. – 49. – P. 231-236.
13. Desrosiers M., Klossek J.M., Benninger M. Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol.60, No 2. – P. 190–200.
 14. Dolmann A., De la Canal A., Lombardi D., et al. Evaluacion de la asociacion amoxicilina-sulbactam (Ax-Sb) administrada cada 12 horas en la exacerbacion de bronquitis cronica. Estudio mul-ticentrico // IX Congr Panameric Infect Guatemala. - 2009, poster. 1230.
 15. Focht J. Sulbactam, tazobactam, clavulanic acid: activity of combinations with β -lactams against aerobes and anaerobes // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol. 6. (Suppl.1). – P. 77.
 16. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections // Int J Antimicrob Agents. – 2010;(18):199–209.
 17. Maiti S.N., Phillips O.A., Micetich R.G., Livermore D.M. Beta-lactamase inhibitors: agents to overcome bacterial resistance // Curr Med Chem – 2008. – 5. – P. 441-456.
 18. Okereke C., Dudley M.N. Beta-lactam / β -lactamase inhibitor combinations: pharmacodynamic considerations and possible role in the management of bacterial infections in the neutropenic host // J Antimicrob. Chemother. – 2008; 41 (Suppl. D):43–49.
 19. Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics // Cell Mol Life Sci. – 2010. – 61. – P. 22-23.
 20. Velzquez A., Lasserre J., Pedreira W., et al. Treatment with amoxicillin-sulbactam of community acquired, acute, upper and lower respiratory tract infections of bacterial origin in adults // Arch Med Int. – 2008;(2):55-63.
 21. Wald E.R. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment // Clin. Rev. Allergy. Immunol. – 2006. – Vol. 30, No.3. – P. 143-152.
 22. Williams J.W. Jr, Aguilar C., Cornell J., et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis // Cochrane Data-base Syst Rev. – 2003; (2):CD000243.

Надійшла до редакції 16.05.12.

© О.М. Науменко, О.В. Діхтярук, А.Г. Задорожна, 2012