

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С.С. Симонов, Н.Н. Неглинская, Л.И. Пархотик

Главный военный клинический госпиталь Министерства обороны Украины

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, технология «Солютаб®», амоксициллин/клавуланат.

Пневмония и в XXI веке остается важной медико-социальной проблемой. Прежде всего это обусловлено достаточно высокой заболеваемостью и смертностью, а также значительными экономическими потерями вследствие этого заболевания.

Практически во всех случаях лечение внебольничной пневмонии (ВП) проводят эмпирически, что связано с трудностями идентификации возбудителя. Несмотря на широкий выбор антибактериальных препаратов, проблема рационального лечения требует внимания. При выборе оптимального препарата для лечения ВП необходимо учитывать, что цель антибиотикотерапии заключается в максимальном увеличении вероятности клинического выздоровления, достижении эрадикации микроорганизма — возбудителя инфекции, а также уменьшении вероятности развития и распространения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [8].

Потребность в пеницилинах широкого спектра действия привела к разработке значительного количества β-лактамовых антибиотиков, включая амоксициллин. Амоксициллин представляет собой полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов, производное ампициллина. Амоксициллин отличается от ампициллина присутствием р-гидроксильной группы. Такая модификация значительно улучшает всасывание препарата при приеме внутрь и приводит к повышению его концентрации в сыворотке крови, органах и тканях.

Использование новых антибиотиков в клинической практике для лечения инфекционных заболеваний неизбежно сопровождается появлением тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее важных механизмов устойчивости к аминопенициллинам является продукция ферментов β-лактамаз, разрушающих β-лактамовое кольцо.

Сочетание амоксициллина с ингибитором β-лактамаз клавулановой кислотой является одним из наиболее успешных подходов к сохранению активности этого антибиотика, что позволяет приме-

нять его в клинической практике длительное время. Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты применяется в клинической практике в разных странах мира с 80-х гг. прошлого столетия.

Клавулановая кислота является природным продуктом сбраживания актиномицета *Streptomyces clavuligerus*. В основе ее химической структуры лежит β-лактамовое кольцо, однако собственная антибактериальная активность клавулановой кислоты достаточно низкая. Тем не менее, при одновременном применении с амоксициллином клавулановая кислота защищает амоксициллин, препятствуя его разрушению бактериальными ферментами. Таким образом клавулановая кислота усиливает активность амоксициллина в отношении штаммов микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы.

Амоксициллин/клавуланат оказывает быстрое и эффективное бактерицидное действие в отношении многих клинически значимых возбудителей. Амоксициллин чрезвычайно успешно используется для лечения инфекций, что объясняется механизмом его действия, нацеленного на структуру бактериальной клеточной стенки, которая в процессе эволюции сохранилась неизменной у множества возбудителей. Клавулановая кислота обеспечивает активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* и др., распространенным механизмом вторичной резистентности которых является продукция β-лактамаз.

Амоксициллин/клавуланат эффективен в отношении большинства типичных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей (средний отит, синусит, пневмония, обострение ХОБЛ). [4]. Ведущая роль амоксициллина/клавуланата в терапии внебольничной пневмонии у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями закреплена в отечественных [5] и международных рекомендациях [6, 12, 15]. Эффективность

амоксициллина/клавуланата при внебольничной пневмонии и обострении ХОБЛ составляет не менее 94% [8].

Современные разработки в области фармации и клинической фармакологии направлены не только на создание новых лекарственных препаратов, но и на улучшение фармакокинетических свойств уже применяющихся, что позволяет существенным образом повысить приверженность пациентов к лечению, уменьшить число нежелательных реакций и добиться лучших результатов лечения. Интересным в этом плане стало производство диспергируемой таблетированной формы амоксициллина/клавуланата по технологии «Солютаб®», которая имеет одинаковые фармакокинетические характеристики как при проглатывании целиком, так и при предварительном растворении (диспергировании) в воде. В результате этого обеспечивается устойчивая биодоступность препарата независимо от способа приема таблеток. Особенность таблеток «Солютаб®» заключается в контролируемом высвобождении активного вещества, в процессе которого выделяют две фазы — микро- и макроуровень [4]. На макроуровне (фаза целой таблетки) после проглатывания или растворения в жидкости таблеток «Солютаб®» наполнители препятствуют немедленному попаданию воды в центр таблетки. Такое контролируемое проникновение воды приводит к замедлению высвобождения микрочастиц, вследствие чего таблетки не распадаются сразу после того, как их кладут на язык. Через 10—30 с происходит равномерное высвобождение мелких микрочастиц, содержащих активное вещество. На микроуровне отсроченное во времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества, что обеспечивает маскировку вкуса препарата «Солютаб®». Принципиальные различия между

обычной таблеткой и диспергируемыми формами антибиотика представлены в табл.1, каждое из положений которой подтверждено результатами лабораторных и клинических исследований [2].

Эта форма защищенного амоксициллина позволяет значительно улучшить фармакокинетику антибиотика, повысить его эффективность и переносимость. Наиболее частым побочным действием амоксициллина/клавуланата является неблагоприятное воздействие клавулановой кислоты на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что может привести к развитию диарейного синдрома и стать причиной досрочного прекращения лечения. По данным некоторых исследователей, этот побочный эффект встречается у 24% больных [3, 14]. При этом частота диареи зависит не только от качества производства клавуланата, но и от вариативности его всасывания. Чем больше клавулановой кислоты всасывается в кишечнике, тем меньше ее остаточное действие на слизистую оболочку пищеварительного канала. При использовании препарата «Солютаб®» индивидуальные различия во всасывании клавуланата составляют 30%, в отличие от обычных таблетированных форм, у которых вариативность абсорбции достигает почти 70% [9, 13]. Быстрое всасывание обеспечивает не только проявление наиболее благоприятного антибиотического эффекта, но и значительно уменьшает время нахождения амоксициллина в кишечнике, а следовательно сводит к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору. Амоксициллин в микросферах, как и клавулановая кислота, сохраняет стабильность в кислой среде желудочного сока, поэтому его предварительная диспергация в воде перед приемом внутрь не влияет на фармакологические свойства. С клинической точки зрения это означает, что таблетки, изготовленные по технологии «Солютаб®», обеспечивают

Таблица 1. Сравнительная характеристика обычных таблетированных и диспергируемых лекарственных форм

Обычные	Диспергируемые («Солютаб®»)
<p>Необходимость определенного времени для растворения оболочки</p> <p>Непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке</p> <p>Неоднородность высвобождающихся частиц</p> <p>Вариативность всасывания (от 73 до 90%)</p> <p>Большая, чем при дисперсии, остаточная концентрация в кишечнике, вызывающая неблагоприятное воздействие на его микрофлору</p> <p>Невозможность (или затруднение) проглатывания детьми младшего возраста. Необходимость дополнительной педиатрической лекарственной формы — суспензии.</p> <p>Невозможность разработки суспензии для взрослых из-за низкой концентрации действующего вещества</p> <p>Трудности применения у «лежачих» больных — необходимость находиться в вертикальном положении не менее 5—10 мин</p>	<p>Большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови</p> <p>Стабильное всасывание</p> <p>Минимальное воздействие на микрофлору кишечника</p> <p>Возможность назначения взрослым и детям</p> <p>Нет необходимости в нескольких лекарственных формах — таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде</p> <p>Нельзя растворять в высокоминерализированной воде, прохладительных напитках</p> <p>Возможность применения «лежачими» больными (нет необходимости в вертикальном положении)</p>

менее вариабельное и более прогнозируемое терапевтическое действие и позволяют минимизировать вероятность развития побочных эффектов.

Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксицилина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более равномерного уровня клавулановой кислоты и тем самым обеспечивает более эффективную защиту амоксицилина. Улучшение фармакокинетики клавуланата способствует улучшению фармакодинамических свойств этого ингибитора β -лактамаз. Напомним, что выработка β -лактамаз является одним из механизмов развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Эти ферменты вырабатывают актуальные возбудители инфекций дыхательных путей — гемофильная палочка (ВП, синусит, отит, обострение ХОБЛ и др.), моракселла (обострение ХОБЛ и др.). Ингибитор (в частности клавулановая кислота) необратимо связывается с последними и вследствие так называемого суицидального эффекта восстанавливает активность антибиотиков в отношении чувствительных к нему штаммов, даже в случае продукции этими штаммами β -лактамаз [10]. Клавуланат потенцирует действие амоксицилина не только за счет блокады выработки энзимов, но и за счет антиагломерационного эффекта и усиления бактерицидных свойств полиморфноядерных нейтрофилов [7]. Установлено, что клавуланат не только связывается с β -лактамазами, но и вызывает прекращение их выработки на определенное время. Амоксициллин получает большую «свободу» воздействия на «пенициллинсвязывающие белки» гемофильной палочки и обеспечивает ее более быструю и полную эрадикацию [2]. Этому процессу способствует стабильная плазменная концентрация клавуланата, которая достигается, как было сказано выше, при использовании формы «Солютаб®».

Таким образом, создание универсальной таблетки, которую можно не только глотать, но и использовать для быстрого приготовления суспензии, обеспечивает следующие важные преимущества:

- биодоступность, а, следовательно, и эффективность таблеток «Солютаб®» не зависит от способа их приема;
- прием амоксицилина/клавуланата в форме «Солютаб®» уменьшает вероятность нежелательных реакций со стороны органов пищеварения, прежде всего антибиотик-ассоциированной диареи;
- таблетки «Солютаб®» позволяют достичь соблюдения пациентом режима лечения.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности диспергируемой формы амоксицилина/клавуланата (препарат «Флемоклав Солютаб®» производства компании «Астеллас Фарма») при лечении ВП нетяжелого течения у пациентов старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), алкоголизм).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, несравнительное, проспективное исследование, проводившееся на базе пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя МО Украины было включено 23 пациента, средний возраст составлял $(71 \pm 5,4)$ года. 19 (82,6%) пациентов имели сопутствующие заболевания, из них у 5 (26,3%) — гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность, у 3 (15,8%) — бронхиальная астма, у 2 (10,5%) — хронический обструктивный бронхит, у 2 (10,5%) — сахарный диабет, у 1 (5,3%) — ХПН I ст., у 6 пациентов (31,6%) сочетались несколько сопутствующих заболеваний.

У 20 пациентов (87%) перед началом лечения отмечалась лихорадка, температура тела в среднем составляла $(37,6 \pm 0,66)$ °С. У всех больных был кашель различной интенсивности, у 16 (69,5%) — одышка. При аускультации у 21 (91,3%) пациента выслушивались локальные «влажные» хрипы.

По результатам общеклинического анализа крови лейкоцитоз выявлен у 13 (56,5%) пациентов: в среднем в группе $(9,4 \pm 2,4) \cdot 10^9/\text{л}$. Ускорение СОЭ перед началом лечения отмечено в 11 (47,8%) случаях: в среднем в группе $(15,4 \pm 9,6)$ мм/ч.

Диагноз пневмонии устанавливали при рентгенологическом подтверждении очагово-инфильтративного процесса в легких. Пациентам назначался «Флемоклав Солютаб®» внутрь в форме растворимых таблеток, содержащих 500 мг амоксицилина и 125 мг клавулановой кислоты по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность лечения составила $(8,7 \pm 1,8)$ дня.

Общее состояние, клинические признаки ВП (температура тела, частота дыхательных движений, одышка, цианоз, кашель, характер мокроты, данные перкуссии и аускультации) оценивали до назначения антибиотика, через 72 ч терапии, на 7, 10 и 15-й день после начала терапии. Перед ней и на 10—15-й день всем пациентам проводили общеклинический анализ крови, биохимические исследования (определение уровня билирубина, креатинина, мочевины, активности трансаминаз), а также рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях. Бактериоскопию назначали при наличии «информативной» мокроты, в которой при бактериоскопии мазка, окрашенного по Граму, содержалось полиморфноядерных лейкоцитов более 25, эпителиальных клеток — менее 10 в поле зрения. Схему обследования пациентов приводим в табл. 2.

На основании данных клинико-рентгенологического исследования, клинически эффективным препарат считался, если полностью исчезали симптомы заболевания или значительно уменьшалась их выраженность, а также выраженность рентгенологических изменений после завершения курса лечения.

Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных реакций, их выраженности, необходимости назначения симптоматической терапии, отмены препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиологическое исследование мокроты проведено у 8 (37,8%) пациентов. Выделены *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. epidermidis*. Во всех случаях выделенные микроорганизмы были чувствительны к амоксициллину/клавуланату.

Динамика основных симптомов в процессе лечения представлена в табл. 3.

Следует отметить, что через 3 дня после начала лечения практически у всех пациентов отмечалось улучшение клинической картины заболевания (температура тела нормализовалась, либо снизилась до субфебрильной), что позволило продолжить назначенную эмпирически антибиотикотерапию.

На 10—15-й день лечения у больных нормализовалось количество лейкоцитов в периферической крови: в среднем в группе $(7,1 \pm 1,38) \cdot 10^9/\text{л}$, и СОЭ: в среднем в группе $(8,17 \pm 6,19)$ мм/час.

При контрольной рентгенографии к 10-му дню терапии полностью разрешилась пневмоническая инфильтрация у 20 (87,0%) пациентов, у 3 (13%) —

частично рассосалась. К 15—20-му дню исследования ни у одного пациента рентгенологически не выявлялись признаки воспалительной инфильтрации в легких.

Анализ клинико-рентгенологических данных показывает, что эффективность терапии растворимой формой амоксициллина/клавуланата у больных ВП составила 95,8%.

Переносимость препарата была хорошей. В одном случае (4,2%) через 2 сут приема препарата появились высыпания на коже верхних конечностей, грудной клетки, которые были расценены как аллергическая реакция, в связи с чем «Флемоклав Солютаб®» отменили.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о следующем:

- о высокой эффективности новой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата — диспергируемых таблеток «Флемоклава Солютаб®» — при эм-

Таблица 2. Схема обследования пациентов

Объем обследования	Первичное обследование	Дни обследования			
		2—3-й	7-й	10-й	15-й (при необходимости)
Физикальное обследование	+	+	+	+	+
Анамнез болезни	+	—	—	—	—
Медикаментозный анамнез	+	—	—	—	—
Сопутствующие заболевания	+	—	—	—	—
Признаки и симптомы ВП	+	+	+	+	+
Общий анализ крови	+	—	—	+	+
Общий анализ мочи	+	—	—	+	+
Биохимические тесты	+	—	—	+	+
Рентгенологическое обследование	+	—	—	+	+
Бактериологический посев мокроты с определением чувствительности к АБ	+	+	—	+	—
Побочные реакции	—	+	+	+	+
Оценка клинической эффективности	—	+	+	+	+
Оценка переносимости	—	+	+	+	+

Таблица 3. Наличие основных симптомов в процессе лечения

Симптом	До лечения	Дни от начала лечения			
		3-й	7-й	10-й	15-й
Лихорадка	87,0% (20)	57,2% (12)	17,4% (4)	13% (3)	0
Одышка	69,6% (16)	39,1% (9)	21,7% (5)	8,7% (2)	0
Кашель	100% (23)	87,0% (20)	30,4% (7)	17,4% (4)	17,4% (4)
Мокрота	56,5% (13)	47,8% (11)	39,1% (9)	17,4% (4)	13% (3)
Хрипы	91,3% (21)	91,3% (21)	26,1% (6)	0	0

пирической терапии внебольничной пневмонии нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующими хроническими заболеваниями;

- о безопасности и хорошей переносимости препарата;

- о высоком compliance лечения, что обеспечивается возможностью выбора способа приема таблетки: принять целиком, разжевать или растворить, а также приятным вкусом образуемого раствора или суспензии.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гучев И. Ко-амоксиклав в лечении инфекций нижних дыхательных путей.— 2005.
2. Карпов О. Клиническая фармакология растворимой формы амоксицилина/клавуланата // Фарматека.— 2005.— № 12.
3. Карпов О., Зайцев А. Антибактериальная терапия острого синусита // Новости оториноларингологии и логопатологии.— 2002.— № 4.— С. 57—62.
4. Татарчук Е. β-Лактамные антибиотики на страже здоровья // Фармаскоп.— 2005.— № 10 (31).
5. Феценко Ю., Дзюблик А., Мостовой Ю. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия: Методические рекомендации.— 2004.
6. Чучалин А., Синопальников А., Яковлев С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2003.— Т. 5, № 3.— С. 198—224.
7. Aguilar L., Gimenez M.J., Gomez-Lus M.L. et al. Nonenzymatic actions of clavulanic acid // J. Antimicrob. Chemother.— 1999.— Vol. 44 (Suppl. A).— P. 70.
8. Balgos A.A., Rodriguez-Gomez G., Nasnas R. et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections // Int. J. Clin. Pract.— 1999.— Vol. 53 (5).— P. 325—330.
9. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hesse W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration // Arzneimittelforschung.— 1987.— Bd. 37 (8).— S. 997—979.
10. Craig W.A. Proof of concept: performance testing in models // Clin. Microbiol. Infect.— 2004.— Vol. 10 (Suppl. 2).— P. 12—17.
11. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy // J. Antimicrob. Chemother.— 2001.— Vol. 47.— P. 129—140.
12. The Japanese respiratory society community-acquired pneumonia treatment guideline creation committee. Guidelines pertaining to respiratory infections: basic approaches to the treatment of adult community-acquired pneumonia.— Tokyo: Japanese Respiratory Society, 2000.
13. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S.C. et al. Bioequivalence study of novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet // Int. J. Clin. Pharm. Ther.— 2001.— Vol. 39 (2).— P.75—82.
14. White A.R., Kaye C., Poupard J. et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // J. Antimicrob. Chemother.— 2004.— Vol. 53 (Suppl.1).— P. 3—20.
15. Yanagihara K., Kohno S., Matsushima T. Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2001.— Vol. 18.— P. 45—48.

ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИННОЇ ФОРМИ АМОКСИЦИЛІНУ/КЛАВУЛАНАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

С.С. Симонов, Н.Н. Недлинська, Л.І. Пархотик

Лікування хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу в осіб старше 60 років і/чи із супутніми захворюваннями розчинною формою амоксициліну/клавуланату дає змогу досягти високої клінічної ефективності і безпеки, що демонструє дане дослідження.

THE USE OF SOLUBLE FORM OF AMOXICILLIN-CLAVULONATE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

S.S. Simonov, N.N. Nedlinskaya, L.I. Parhotic

The conducted study showed that treatment of patients with mild community-acquired pneumonia in patients older than 60 years and/or with concomitant diseases with soluble amoxicillin-clavulonate gives the opportunity to attain the high clinical efficiency and safety.