

"ГРАМОКС" – ПРЕПАРАТ ПЕНІЦИЛІНОВОГО РЯДУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Т.М. Христинч, Я.М. Телекі, Л.Г. Крикливець
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У практиці сімейного лікаря зустрічається безліч захворювань, велика частка яких потребує антибактеріальної терапії. І перед ним стоїть нелегке завдання, а, інколи, запитання: "А який же препарат вибрати?". Тому лікар, а тим паче сімейний, повинен чітко знати спектр та механізм дії препарату, показання та протипоказання, побічні ефекти тощо.

Актуальною для холодної пори року залишається проблема риносинуситів (РС), які належать до числа найпоширеніших захворювань, що постають на шляху сімейного лікаря. Пусковим моментом у розвитку РС є банальна гостра респіраторна вірусна інфекція. Епізод гострого синуситу (ГС), як правило, вирішується протягом 2-3 тижнів [7]. У дорослих найбільш частими патогенами є *Streptococcus pneumoniae* – 20-43 %, *Haemophilus influenzae* – 22-35 %, *Moraxella catarrhalis* – 2-10 % тощо. У дітей колонізація "респіраторними патогенами" настає до 12 місяців. Колонізація суттєво збільшується під час вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів і часто призводить до того, що мікроорганізми стають причиною інфекційного середнього отиту та синуситу [5]. Крім того, застосування антибіотиків збільшує вміст штамів цих патогенів, резистентних до антибіотиків [7]. Без сумніву, перед сімейним лікарем постає завдання адекватної терапії даної патології, лікування якої включає антибіотикотерапію. При виборі антибіотика враховується тяжкість захворювання, ступінь прогресування, детально вивчається, які антибактеріальні препарати приймалися пацієнтом раніше. Метою лікування антибіотиком при гострому синуситі є нормалізація стану приносних пазух, попередження серйозних ускладнень, призупинення розвитку хвороби, ерадикація мікрофлори. Оскільки серйозні внутрішньочерепні та орбітальні зміни при гострому синуситі зазвичай є результатом впливу *S. pneumoniae*, важливо, щоб початкове лікування адекватно діяло на цей патоген. Однак не можна ігнорувати *H. influenzae* (і *M. catarrhalis* у дітей). У цій клінічній ситуації амоксицилін (Грамокс А в дорослих та Грамокс Д у дітей) належить до препарату вибору, його призначають по 1000 мг двічі на добу дорослим та 40 - 60 мг/кг/добу за три прийоми дітям. Тривалість терапії становить 7-10 днів.

Грамокс-А – вітчизняний препарат ("Сперко Україна"), капсули якого містять 500 мг амоксициліну, належить до пеніцилінів із розширеним спектром активності [9], які, в свою чергу, входять до бета-лактамінів. Бета-лактаміні антибіотики сьогодні складають основу антибактеріальної хіміотерапії. Спільним в їхній структурі є чотириохленне бета-лактаміне кільце. Бета-лактаміни здійснюють бактерицидний ефект, мішенню їхньої дії є пеніцилінзв'язувальні білки бактерій, які

виконують роль ферментів у синтезі пептидоглікану (біополімера, що є основним компонентом клітинної стінки бактерій). Блокування синтезу пептидоглікану призводить до знищення бактерій. Слід відмітити, що в організмі ссавців ні пептидоглікану, ні пеніцилінзв'язувальних білків немає, чим можна пояснити відсутність специфічної токсичності бета-лактамінів відносно макроорганізмів. Бета-лактаміни включають чотири групи антибіотиків: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами [2].

Амоксицилін (у нашому випадку "Грамокс") – напівсинтетичний антибіотик групи пеніцилінів III покоління, здійснює бактерицидний ефект, інгібуючи транспептидазу, порушуючи синтез пептидоглікану в період поділу й росту мікроорганізмів, спричиняючи їх лізис. При прийомі всередину всмоктується впродовж 1-2 годин до 93 %. Необхідно пам'ятати, що, якщо інші антибіотики пеніцилінового ряду мають приблизно однакову концентрацію в плазмі крові й тканинах, то концентрація амоксициліну в тканинах перевищує її у плазмі крові. Крім того, експозиція препарату перевищує 8 год, тоді як в інших пеніцилінів вона складає 2 год. Перевагами амоксициліну також є у 2 рази більша концентрація в крові, значно менша частота побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту й зручність у застосуванні. Він є стійким до кислого середовища, тому прийом їжі не впливає на всмоктування препарату. Досягненням цієї групи є бактерицидна дія, низька токсичність, ефективність до найрозповсюдженіших збудників дихальних шляхів (пневмококи, *H. influenzae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. Mirabilis*), що відповідає вимогам, які ставляться до антибіотиків. Препарат виводиться із сечею, тому за ниркової недостатності період напіввиведення зростає, що потребує відповідного режиму дозування.

За даними літератури, амоксицилін ("Грамокс"), [8] проявляє майже 100 % активність відносно штамів *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. До препарату чутливі також *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus* spp. (за винятком штамів, які продукують β-лактамази), *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp. Менш чутливі до препарату такі мікроорганізми як *B. haemolyticus*, *E. rhusopathiae*, *Eikenella*, *Clostridium* spp., *P. acnes*, *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces*, *Leptospira* spp., *Borrelia*, *Treponema*, *Eubacterium*, *A. actinomycetemcomitans*. Враховуючи те, що амоксицилін добре проникає в тканини при прийомі всередину, його можна застосовувати як препарат першо-

го вибору і на емпіричному етапі протимікробної терапії, і при етіотропному антибактеріальному лікуванні гострих інфекційних захворювань ЛОР-органів [4].

Слід додати, що Грамокс Д та А є порівняно недорогими препаратами, оскільки ефект "ціна-якість" має значення для великої верстви населення.

Пневмонія – поширене інфекційне захворювання органів дихання, яке зустрічається у 3-15 людей на 1000 населення. При позалікарняній пневмонії найбільш частими збудниками є [10]:

Збудник	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-60
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-10
<i>Influenza virus</i>	2-15
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4-6
<i>Legionella spp.</i>	2-8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-5
Грамнегативна флора	3-10

Про збудника можна дізнатися із ретельно зібраного анамнезу. Так, якщо у людини шкідлива звичка вживання алкоголю, то збудником є *Streptococcus pneumoniae*, анаероби, *M. tuberculosis*, палинка марикуани – *Aspergillus spp.* Контакт із птахами свідчить на користь *Chlamydia psittaci*, кажанами – *Histoplasma capsulatum*, кроликами – *Francisella tularensis*, із тваринами на фермі – *Coxiella burnetii*, із сіном – *Aspergillus species*. Наявність в анамнезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) дає підставу запідозрити присутність *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.* Коли має місце ВІЛ-інфекція, то причиною загального процесу можуть бути типові бактеріальні патогени, *M. tuberculosis*, *neumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Coccidioides spp.* Вади розвитку легень (bronхоектази, кістозна гіпоплазія, муковісцидоз та ін.) супроводжують *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus*. Наявність аспірації веде за собою змішану аеробну/анаеробну флору, защемлення органу – *M. tuberculosis*, ін'єкційне введення препарату – *S. aureus*, анаероби, *M. tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*. Нейтропенія дозволить запідозрити *Aspergillus spp.* та зигоміцети, у той час як наявність аспленії – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Відповідно наказу №128 МОЗ України від 19 березня 2007 р. доцільним є поділ пацієнтів на 4-ри групи, відносно кожної з яких можна передбачити найбільш імовірних збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Так, до I групи відносять хворих на позагоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів, а саме: вік старший за 65 років, супутню патологію (ХОЗЛ, бронхоектатична хвороба, злоякісні новоутворення, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, хронічне захворювання печінки, цереброваскулярне захворювання, імунodefіцити), алкоголізм, наркоманія, виснаження. Збудниками такої пневмонії у пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (у курців) та респіраторні віруси. У 30-50 % збудника не визначають взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно.

До II групи відносять хворих на позагоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом (не потребують госпіталізації), за наявності супутньої патології та інших модифікуючих факторів. Збудниками пневмонії у таких випадках є *S. pneumoniae* (у т.ч. антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Слід враховувати і можливість грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особливо в людей похилого віку. Необхідно передбачити також імовірність анаеробної інфекції за наявності позагоспітальної пневмонії в осіб з несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання.

Оскільки сімейний лікар має право лікувати лише ці дві групи, то інші характеризувати не будемо.

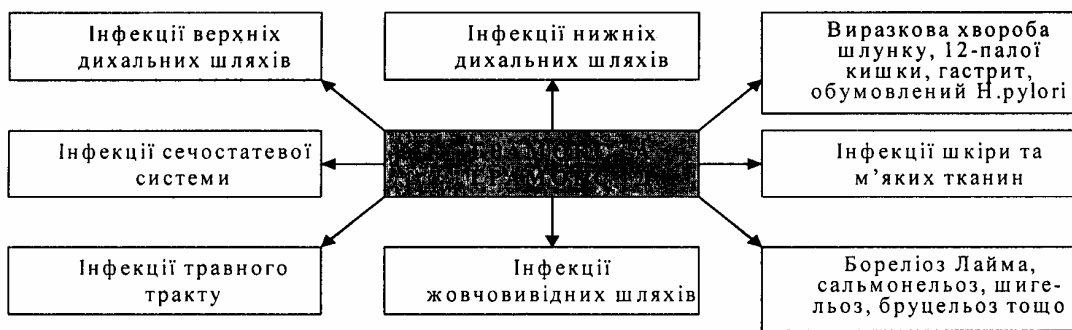
Отже, діагноз позагоспітальної пневмонії є безумовним показанням до призначення антибактеріальних препаратів [1]. Так, у хворих I групи адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибактеріального засобу (монотерапія). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін або макролід.

У хворих на позагоспітальну пневмонію II групи виражений клінічний ефект також можливий за перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у т.ч. тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору слід застосовувати захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорины II покоління (цефуроксиму аксетил). Альтернативною терапією можуть бути фторхінолони III-IV покоління тощо.

Нами простежено ефективність впливу препаратів "Грамокс А" і "Тос-Май" (Сперко Україна) в амбулаторних умовах на клінічний перебіг ХОЗЛ I стадії у загостренні. Вибір ґрунтувався на тому факті, що найбільша група – хворі з простим (неускладненим) загостренням ХОЗЛ, в яких ОФВ₁ зберігається на рівні більше 50 %. У них збудники передбачували: це в більшості випадків гемофільна паличка й пневмокок, рідше – мораксела [6]. Згідно з протоколом (наказ МОЗ України №128 від 19 березня 2007 р.) у цієї категорії пацієнтів препаратами вибору є амоксицилін та макроліди з високою антигемофільною активністю без необхідності призначати захищені β-лактами як препарати першого ряду [3], тому "Грамокс А" рекомендується по 1 капсулі тричі на добу або по 2 капсули двічі на добу незалежно від прийому їжі.

Обстежено 25 хворих на ХОЗЛ I стадії в загостренні. Діагноз встановлювали на підставі загальноприйнятих клініко-інструментальних методів. Хворі приймали "Грамокс А" (500 мг) по 2 капсули двічі на добу 7-10 днів та "Тос-Май" по 1 табл. 4 рази – 5-7 днів. "Тос-Май" належить до протикашльових препаратів, проте поєднує в собі антибактеріальні, антигрибкові й анестезуючі компоненти (містить декстрометорфану гідробромід, бензокаїн, гуайяколсульфонат калію, бензоат натрію). Пропонується дозування для дорослих по 1-2 табл. 4-6 разів на добу, повільно розсмоктуючи з метою швидкої дії.

Середні терміни лікування при застосуванні даної комбінації – 7-10 днів. Прийом препарату скасовувався через 2-3 дні після нормалізації температури тіла



Мал. 1. Сфери використання "Грамоксу"

чи виникнення побічних явищ у вигляді короткотривалої нудоти, неприємних відчуттів в епігастральній ділянці (в 1 пацієнта). Позитивна динаміка (поліпшення стану, нормалізація температури тіла, зменшення кашлю, задишки, покращення відходження харкотиння) на фоні прийому препарату спостерігалася на 3-4 добу в 68,8 % пацієнтів, у решти – на 4-5 добу.

Таким чином, застосування амоксициліну у формі препарату "Грамокс А" та засобу "Тос-Май" у лікуванні хворих на ХОЗЛ І стадії є ефективним, зручним, потребує невеликих матеріальних затрат.

17-18 березня 2005 року у Флоренції відбулося засідання Європейської групи з вивчення *H.pylori*-інфекції [11]. Маастрихт 3-2005 розширив покази для ерадикації *H.pylori* за рахунок екстрагастральних захворювань. Віднині рекомендують проводити ерадикацію *H.pylori* при ІХС (рівень наукової доказовості В); імунній тромбоцитопенії (рівень доказовості В) і невиясненій залізодефіцитній анемії (рівень В). Крім того, Маастрихт 3 обов'язково рекомендує (рівень А) проводити ерадикацію *H.pylori* при невизначеній диспепсії, тобто в усіх випадках потрібно використовувати стратегію "Test&treat".

"Test&treat" – найвживаніша неінвазивна стратегія, заснована на обстеженні пацієнтів з диспепсичними проявами за допомогою С13-сечовинного дихального тесту або визначення фекального антигену *H.pylori*. Її застосовують як першу лінію обстеження дорослих осіб із недослідженою диспепсією у віці до 45 років за відсутності тривожних симптомів і злоякісних новоутворень у сімейному анамнезі. Із цієї групи мають бути виключені пацієнти з домінуючими симптомами гастроєзофагеальної хвороби (ГЕРХ) і хворі, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). *H.pylori*-інфіковані пацієнти отримують стандартну 7-денну антигелікобактерну терапію (АГТ), а *H.pylori*-негативні – емпіричну симптоматичну терапію інгібіторами протонної помпи (ІПП) або прокінетиками.

Відносно НПЗП-гастропатій встановлено, що ерадикація *H.pylori* недостатня для їх попередження, однак усі пацієнти, що отримують аспірин, НПЗП і ЦОГ-2-інгібітори, мають проходити тестування на *H.pylori*. Протиерадикаційна терапія передбачає, що перша лінія терапії в більшості випадків має залишатися попередньою – ІПП+кларитроміцин+амоксицилін (у країнах, де рівень метронідазолорезистентності перевищує 40 %) або метронідазол (у країнах із низькою метронідазолорезистентністю). Первинної резистентності до амоксициліну практично немає, прогнозований рівень метронідазолорезистентності в Україні

– 40 %, а рівень кларитроміцинорезистентності не перевищує 4 %. В якості 1-ї лінії превагу слід віддавати схемі ІПП+кларитроміцин (500 мг)+амоксицилін (1000 мг 2 рази на добу, у нашому випадку "Грамокс А") упродовж 7 днів [11], оскільки так рекомендує Маастрихт 2-2000 [12]. Потрійна терапія протягом 14 днів дозволяє підвищити рівень ерадикації приблизно на 12 %. Найефективнішою 2-ю лінією лікування залишається класична квадротерапія, заснована на застосуванні вісмуту. У випадках невдалої ерадикації та при лікуванні препаратами 2-ї лінії розглядають такі варіанти "терапії спасіння": ІПП+амоксицилін ("Грамокс А") у високих дозах (3 г/добу) упродовж 10-14 днів; ІПП+амоксицилін ("Грамокс А")+рифабутин (або левофлоксацин) упродовж 7-10 днів; ІПП+вісмут+тетрациклін+фуразолідон протягом 7 днів.

Отже, у статті ми обговорили ефективність застосування "Грамоксу А" тільки при кількох групах захворювань внутрішніх органів (захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів, кислотозалежні захворювання за наявності хелікобактерного інфікування). У цих випадках "Грамокс А" є показаним за даними національних та міжнародних рекомендацій (як препарат, що належить до амінопеніцилінів).

Тим не менше, перспективи його використання є значно ширшими (мал.1). Так, він є ефективним при інфекціях жовчовивідних шляхів, сечового міхура, а також при таких інфекційних захворюваннях як Берліоз Лайма, сальмонельоз, шигельоз, бруцельоз, а це важливий момент у практиці сімейного лікаря.

Література

1. Branislava Milencovic. Современные принципы диагностики и лечения негоспитальной пневмонии // Внутрішня медицина. - 2007. - №2. - С.70-79.
2. Гаврисюк К.Г. Бета-лактамы, их место в отечественных и международных соглашениях по лечению инфекционных заболеваний легких /Здоров'я України. - 2007. - №5. - С.63.
3. Дворецкий Л.М. Инфекционные обострения ХОБЛ. Практические аспекты антибактериальной терапии // Лечащий врач. - 2007. - №3. - С.80-84.
4. Зайков С.В., Барціховський А.І. та ін. Ефективність вітчизняного амоксициліну "Грамокс" при лікуванні гострих запальних захворювань дихальних шляхів // Нова медицина. - 2004. - №6. - С.70-71.
5. Клевцова М.Н. Лечение очагов хронической инфекции ЛОР-органов и бронхореспираторного тракта / Современная педиатрия. - 2005. - №1. - С.68-71.
6. Козлов Р.С. Инфекции дыхательных путей и антибактериальная терапия: что нужно помнить каждому врачу? / Здоров'я України. - №1. - 2007. - С.40-41.

(Повний перелік літератури – у редакції)