

Т. М. Христин, Н. В. Пянковська, Я. М. Телекі ПОДОРОЖ У СВІТ ЗАХИЩЕНИХ ПЕНІЦИЛІНІВ. ХТО ДІЙСНО МАЄ МАКСИМАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ?

Буковинський державний медичний університет

Щойно закінчилась весна, яка плавно перейшла в літо і всі подумали, що пік захворюваності бронхолегеневими захворюваннями теж залишився позаду. Це дійсно так?! Але що ж чекає нас далі? Це смакування морозивом, холодними газованими напоями, охолодження під кондиціонерами. Різкий контраст між температурою в приміщенні і на вулиці впродовж останнього часу стає все частіше чинником не тільки банальних застуд, але і більш серйозних захворювань.

Не новина, що людину оточує неймовірно велика кількість мікроорганізмів, одні з яких стоять на варті, а то й співіснують мирно з людиною, а інші, на жаль, — кожної доли секунди намагаються їй зашкодити через розвиток захворювань.

Так, швидкість розмноження бактерій велика і складає в середньому 30 хвилин. Бактерії розмножуються поділом, віруси реплікуються, використовуючи ферментний апарат клітин господаря. Цей процес не має обмежень ні в часі, ні в просторі, і є, по суті, безкінечним, а мікроорганізми такими чином — безсмертними [2].

Беззаперечно що велике різноманіття мікробного світу тісно пов'язане не тільки з людиною, але і між собою. Це взаємовідношення зустрічається не в будь-якому поєднанні, а в строго визначених кількісних формах, утворюючи конкретні співіснування. Такий механізм налагоджується впродовж тисячоліть. І цілком зрозуміло, що виключення із взаємопов'язаних між собою організмів (біоценозу) одного або кількох збудників призводить до дисбалансу, на який мікроби реагують відповідним чином.

На шляху боротьби з інфекційними агентами вже не один десяток літ стоїть група таких антибактеріальних середників як пеніциліни. У 1928 р. англійський мікробіолог А. Флемінг відкрив перший антибіотик — пеніцилін. Це відкриття започаткувало нову еру в медицині — антибактеріальну терапію.

За загальними властивостями та механізмом дії вони поділяються на такі, що володіють:

- бактерицидною дією;
- мають низьку токсичність, широкий діапазон дозувань;
- виводяться в основному нирками;
- їм властива перехресна алергія між всіма пеніцилінами і частково цефалоспоринами і карбапенемами.

Так, боротьба з інфекціями базується на принципових відмінностях між прокаріотичними і еукаріотичними клітинами, а також на розробці засобів, які вибірково впливають на бактерії, не здійснюючи такого впливу на людський організм.

На теперішній день антимікробним препаратом є засіб, основу якого складає хімічна речовина природного або штучного походження, яка володіє вибірковою активністю по відношенню до мікроба [7].

Основою терапевтичного ефекту антимікробного засобу є пригнічення життєдіяльності збудника інфекції внаслідок пригнічення більш або менш специфічного для цього мікроорганізму метаболічного процесу, необхідного для життєдіяльності патогену. Мішенню для впливу антибіотика може бути або фермент, або структурний елемент мікроорганізму [8].

Цікавим є той факт, що біля 2/3 всіх призначень антибіотиків припадає на інфекції органів дихання, провідними збудниками яких є пневмокок, гемофільна паличка і мораксела, які зумовлюють 60 % всіх позалікарняних інфекцій респіраторної системи. Для ефективної боротьби з ними надзвичайно важливо знати рівні їх резистентності до основних груп антибіотиків, що призначають при інфекціях дихальних шляхів

І знову звернемось до історії. Так вивчення причин і механізмів розвитку стійкості різноманітних бактерій до антибіотиків зумовило винайти фермент β-лактамазу та її несприятливі ефекти. Фермент руйнує один із зв'язків в β-лактамному ядрі природних і напівсинтетичних пеніцилінів, внаслідок чого антибіотики втрачають спорідненість зі своєю мішенню (пеніцилінзв'язуючими білками) і стають неактивними (рис.).

Продукція β-лактамаз призводить до того, що ні природний, ні напівсинтетичні пеніциліни, які, як і цефалоспоринолі покоління, не можуть проявити свою клінічну ефективність проти значної частини збудників. Це сприяло пошуку речовини, яка б захистила антибіотики від впливу цього ферменту. Даний механізм є одним із провідних для таких клінічно значущих збудників як *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *V. fragilis*. З метою долання були отримані сполуки, котрі інактивують бета-лактамази: клавуланова кислота (клавуланат), сульбактам і тазобактам. Вони входять до складу комбінованих препаратів, які містять пеніциліновий антибіотик (ампіцилін, амоксицилін, піперацилін, тикарцилін) і один із інгібіторів β-лактамаз. Такі препарати отримали назву інгібіторозахищених пеніцилінів.

Так, в 1971 році була винайдена речовина, названа клавулановою кислотою. Хімічна структура її схожа з β-лактамами, що дозволяє розглядати її як слабкий β-лактамний антибіотик, здатний проявити невелику самостійну антибактеріальну активність і потенціювати вплив пеніцилінів. Крім того, клавуланова кислота володіє невеликим імуномодулювальним впливом, посилюючи хемотаксис клітин імунної системи, адгезію нейтрофілів і фагоцитоз. Однак найбільшим відкриттям стало те, що клавуланова кислота діє як сильний і незворотний інгібітор β-лактамаз, тим самим захищаючи β-лактамний антибіотик від інактивації β-лактамазопродукувальних патогенів. Унаслідок поєднання пеніцилінів з інгібіторами β-лактамаз відновлюється природна (первинна) активність пеніцилінів. Завдяки їй антимікробний спектр інгібіторозахищених амінопеніцилінів розширений за рахунок таких грамнегативних бактерій як клебсієла, протей, ентеробактер, деякі анаероби. У зв'язку з цим інгібітороза-

хищені пеніциліни, перш за все амоксицилін у комбінації з калієвою сіллю клавуланової кислоти, сьогодні займає провідне місце у лікуванні інфекційних захворювань дихальної системи [1].

Хотілося б звернути увагу клініцистів, а в першу чергу, сімейних лікарів, на один із представників амоксициліну / клавуланату — препарат Амоксиклав компанії "Сандоз". Сандоз — молода компанія, яка поєднала в собі світові досягнення більше 20 компаній, а на Україні це: Лек, Гексал та Біохемі. Мабуть ви здивуєтесь, але Сандоз — світовий лідер виробництва антибіотиків (Padds 2007 sales data J01 in generic market). Амоксиклав — одне із найкращих надбань компанії Сандоз. Знайдеться мало компаній, що вкладають стільки зусиль в створення продукту, а саме замкнений цикл виробництва. Набагато простіше створити виробництво в країнах з дешевою робочою силою, закупити сировину в третій заводів, але компанія Сандоз прагне дати пацієнтам високоякісний продукт, впевненість, прогнозованість та гарантії. Не секрет, що на Україні вартість препарату Амоксиклав більша, ніж оригінального препарату. Питання Чому?...

Що таке максимальні можливості?

Ще недавно амоксицилін / клавуланат призначали по 375 мг у співвідношенні антибіотика до клавуланової кислоти 2:1, пізніше з'явилися форми 625 мг (4:1). Співвідношення компонентів препарату для прийому в середину — 2:1, 4:1, 7:1, для парентеральної форми — 5:1 [9]. Але добова доза при цьому виявилась вищою, ніж необхідно для інактивації β-лактамаз, при цьому чим вища доза клавуланату, тим більша частота негативних побічних ефектів, перш за все з боку шлунково-кишкового тракту. І це ще не все, нещодавно працівники компанії "Сандоз" порадували нас новою формою випуску Амоксиклав Квіктаб це дисперговані таблетки у дозуванні 500 мг та 875 мг амоксициліну із 125 мг клавуланової кислоти. Вони розчинні у воді або ротовій порожнині, мають приємний смак, швидкодіючі та зручні у застосуванні, особливо у людей похилого та старечого віку, є перевагою у хворих із захворюваннями печінки, кишечника [11]. На даний момент тільки Амоксиклав має найбільше розмаїття форм для різних категорій пацієнтів: суспензія — для педіатрії, таблетки для дорослих, ін'єкції для стаціонарного лікування та етапної терапії, диспергована форма для пацієнтів з утрудненим ковтанням. Максимальна свобода вибору — це дійсно Амоксиклав.

Сімейний лікар під час вибору антибактеріального середника для лікування інфекційних захворювань бронхолегеневої системи (ХОЗЛ, пневмонія тощо) повинен чітко базуватися на наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року [6].

Підходи до лікування повинні опиратися на обґрунтованих доказово рекомендаціях та стандартах, які об'єднали найбільш ефективні, безпечні і економічно виправдані схеми терапії в тих чи інших клінічних ситуаціях [5, 12]. Не секрет, що сьогодні захищені амінопеніциліни розглядаються як препарати першого вибору для лікування в амбулаторних умовах пацієнтів I і II клінічних груп з позалікарняними пневмоніями та загостреннями ХОЗЛ. Це результат науково обґрунтованого висновку, який базується на даних етіології і профілю антибіотикорезистентності актуальних збудників в кожному регіоні [3, 10].

Отже, сімейному лікарю при виборі тактики лікування відповідних пацієнтів на амбулаторному етапі потрібно спрямовувати всі зусилля на зменшення і усунення симп-

Таблиця 1

Класифікація пеніцилінів

Природні	
Бензилпеніцилін (пеніцилін) Бензилпеніцилін прокаїн Бензатин бензилпеніцилін Феноксиметилпеніцилін Бензатин феноксиметилпеніцилін	
Напівсинтетичні	
Антистафілококові	Оксацилін
Розширеного спектру Амінопеніциліни	Ампіцилін Амоксицилін
Антисиньогнійні Карбоксипеніциліни	Карбеніцилін Тикарцилін
Уреїдопеніциліни	Азлоцилін Піперацилін
Інгібіторозахищені	Амоксицилін / клавуланат Ампіцилін / сульбактам Тикарцилін / клавуланат Піперацилін / тазобактам
Комбіновані	Ампіцилін / оксацилін

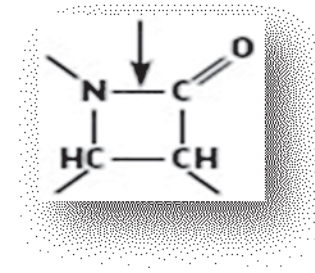


Рис. Болюче місце пеніцилінів та цефалоспоринів, де діє бета-лактамаза [17]

Таблиця 2

Форми випуску та дозування Амоксиклаву

Амоксиклав	Порошок для приготування суспензії для внутрішнього прийому 156,25 мг / 5 мл флакони по 25 мг для приготування 100 мл суспензії
	Порошок для приготування розчину для внутрішньовенних ін'єкцій 1200 мг, флакони №5
	Порошок для приготування розчину для внутрішньовенних ін'єкцій 600 мг, флакони №5
	Таблетки, покриті плівкою 250мг + 125 мг №15
Амоксиклав 2Х	Таблетки, покриті плівкою 500мг + 125 мг №14
	Таблетки, покриті плівкою 875 мг + 125 мг №14
Амоксиклав Квіктаб (новинка)	Таблетки, дисперговані 500 мг + 125 мг №10
	Таблетки, дисперговані 875мг + 125 мг №10

томів захворювання, визначення доцільності призначення антибіотикотерапії, своєчасне виявлення хворих, які потребують стаціонарного лікування.

Чому саме амоксициліну / клавуланат (Амоксиклав) є таким актуальним? Це, в першу чергу, стає зрозумілим з наказу № 128 МОЗ України [6]. Так, ефективність амоксициліну / клавуланату у хворих на позалікарняну пневмонію і загострення хронічного бронхіту складає не

менше 94% [4]. До того ж, ефективна ерадикація збудника при хронічних інфекціях у бронхах перешкоджає новим загостренням, що має суттєве фармакоекономічне значення.

Амоксилав Володіє високою бактерицидною активністю, в тому числі по відношенню до штамів мікроорганізмів, резистентних до одного амоксициліну. Активність даного препарату спостерігається по відношенню до [15, 16]:

- аеробних грампозитивних бактерій (включаючи штами, що продукують бета-лактамази: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*;

- анаеробних грампозитивних бактерій: *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.;

- аеробних грамнегативних бактерій: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia multocida* (ранее *Pasteurella*), *Campylobacter jejuni*;

- анаеробних грамнегативних бактерій (включаючи штами, продукуючі бета-лактамази): *Bacteroides* spp., включаючи *Bacteroides fragilis*.

Широкий спектр антимікробної дії і активність амоксицилінрезистентних штамів роблять Амоксилав незамінними у лікуванні бронхолегеневої інфекції, особливо при високому ризику наявності збудника, продукуючого бета-лактамази, переважно у хворих з імунодефіцитом при внутрішньолікарняній інфекції [13, 14].

Клавуланова кислота пригнічує II, III, IV і V типи бета-лактамаз, неактивна до бета-лактамаз I типу, продукованих Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Acinetobacter spp.

Фармакологічні характеристики амоксициліну і клавуланової кислоти дуже схожі. При внутрішньовенному введінні концентрації у сироватці обох речовин багаторазово перевищують необхідні лікувальні концентрації. При пероральному прийомі вони швидко всмоктуються в кров. Пікові рівні обох сполук досягаються приблизно через годину після прийому препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на абсорбцію. Препарат добре розподіляється в органах і тканинах, створюючи достатні концентрації для знищення штамів чутливих бактерій.

Окрім плазми крові, висока концентрація Амоксилаву спостерігається в харкотинні, бронхіальному секреті, легеневій тканині, плевральній рідині. За ступенем проникнення Амоксилав перевершує ампіцилін. Концентрації амоксициліну у харкотинні вдвічі перевищують концентрації ампіциліну при прийомі однакових доз препарату. Причому концентрації першого значно довше зберігаються в харкотинні на терапевтичному рівні. Обидва компоненти препарату метаболізуються в печінці: амоксицилін — на 10 % від введеної дози, клавуланова кислота — на 50 %. Препарат виводиться в основному нирками (клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція): 50–78 % дози амоксициліну і 25–40 % клавуланової кислоти ви-

водяться у незмінну вигляді впродовж перших 6 год. після прийому.

Побічні ефекти при вживанні препарату у більшості випадків слабкі і швидкоминучі. Представлені в основному змінами з боку травного тракту і алергічними реакціями. Амоксилав можна застосовувати у всі триместри вагітності та при вигодовуванні грудним молоком.

Завершуючи короткий огляд констатуємо, що можна тільки вітати появу у нашій практиці нової розчинної форми Амоксилаву такої актуальної для лікування багатьох поширених інфекцій. Ми не тільки вперше отримали можливість дати зручні ліки багатьом хворим, але і суттєво розширюємо можливості більш ефективної і безпечної антибіотикотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин А. Г., Ромашов О. М., Яковлев С. В., Сидоренко С. В. Характеристика и клиническое значение бета-лактамаз расширенного спектра // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 7. — С. 13–15.
2. Богдальников И. В. Человек и микроорганизмы — за кем будущее? // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 13 (219). — С. 12.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г. — Москва: Издательский дом "Атмосфера", 2007. — 96 с.
4. Карпов О. И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата // Фарматека. — 2005. — № 12. — С. 30–35.
5. Козлов Р. С. От эмпирической терапии — к доказательным принципам выбора антибиотика // Здоров'я України. — 2005. — № 21 (130). — С. 38–39.
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
7. Национальный конгресс по антибиотикотерапии: в центре внимания — защищенные пенициллины. / Ю. И. Фещенко. — Здоров'я України. — 2007. — № 22. — С. 41–45.
8. Синопальников А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Глава 2. Протинфекционная защита легких // Здоров'я України. — 2008. — № 2. — С. 27–28.
9. Стратчунский Л. С., Козлов С. Н. Пенициллины, часть 2. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 2. — С. 11–12.
10. Трофимов В. И., Минеев В. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких, часть I // Новые Санкт-Петербург. врачебные ведомости. — 2007. — № 2. — С. 30–36.
11. Шестакова К. Г., Христинич Т. М. Хронічний бронхіт у осіб похилого та старечого віку: особливості епідеміології, патогенезу, діагностики та реабілітації // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 58–62.
12. Celli B. R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 23, № 6. — P. 932–946.
13. Monso E., Ruiz J., Rosell A., Manterola J., Fiz J., Morera J., et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease, study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152, № 4. — P. 1316–1320.
14. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C., Staccioli D., Cecarini L., Bassotti C., et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 1998. — Vol. 53, № 3. — P. 262–267.
15. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, № 7. — P. 465–471.
16. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 6. — P. 1138–1180.