

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

А.А. Никулин¹, Р.С. Козлов¹, А.И. Синопальников²

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной
медицинской академии, Смоленск

² Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Амоксициллин/клавуланат доступен на фармацевтическом рынке уже более 20 лет и на сегодняшний день является одним из самых назначаемых в клинике антибактериальных препаратов при широком спектре инфекций. Популярность препарата обусловлена его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Одной из последних форм амоксициллина/клавуланата являются таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, особенностями которых являются повышенное содержание антибиотика и улучшенные фармакокинетические характеристики.

Ключевые слова: амоксициллин/клавуланат, фармакокинетика, спектр активности

Amoxicillin/clavulanic acid is accessible in the pharmaceutical market more than 20 years, and currently is one of the most prescribed antibacterial preparations at a wide spectrum of infections in clinical practice. Popularity of this drug is caused by its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. One of modern forms Amoxicillin/clavulanic acid is modified-release film-coated tablets with high concentration of antibiotic and improved pharmacokinetic characteristics.

Key words: amoxicillin/clavulanic acid, pharmacokinetics, activity spectrum

Введение

Бета-лактамы антибиотики (БЛА) являются одним из наиболее обширных и применяемых классов антибактериальных препаратов (АБП) при внебольничных и нозокомиальных инфекциях, что обусловлено их высокой бактерицидной активностью в отношении большинства возбудителей, хорошим распределением в организме, низкой токсичностью и благоприятным соотношением стоимость/эффективность. Первый БЛА, пенициллин, был открыт в 1928 г. После того как в середине 1950-х гг. было установлено, что основой пенициллина является аминокислота, состоящая из двух колец — тиазолидинового и β-лактамного [1], модификация β-лактамного кольца путем присоединения боковых цепей послужила отправной точкой для создания новых представителей данного класса антибиотиков. Так, в 1960 г. был синтезирован метициллин, в 1961 г. — ампициллин, полусинтетический аминокислотный пенициллин широкого спектра, к действию которого оказались чувствительными и некоторые грамотрицательные бактерии [2]. Дальнейшая модификация препарата привела к созданию в 1972 г. амоксициллина, отличающегося от своего предшественника значительно улучшенными

фармакокинетическими свойствами и большей активностью в отношении ряда микроорганизмов.

Однако еще до начала клинического применения пенициллина медицина столкнулась с проблемой устойчивости к нему микроорганизмов. В 1940 г. Abraham E.P. и Chain E. описали процесс инактивации пенициллина в бесклеточном экстракте культуры кишечной палочки [3]. Данный феномен был обусловлен способностью *E. coli* продуцировать β-лактамазы — ферменты, способные осуществлять гидролиз β-лактамного кольца. Продукция данных ферментов является одним из основных механизмов формирования резистентности к БЛА. Наибольшее клиническое значение имеет продукция β-лактамаз грамотрицательными микроорганизмами. Продукция β-лактамаз может быть конституциональной, не зависящей от приема АБП, или индуцированной, связанной с предшествующим приемом пациентом БЛА [4]. Существует несколько типов β-лактамаз. С микробиологической точки зрения наиболее полной является классификация, представленная в обзоре Bush K. и соавт., согласно которой все β-лактамазы подразделяются на молекулярные классы А, В, С и D [5]. Клиническая классификация β-лактамаз представлена в табл. 1. В ее

основе лежат гидролитическая активность, генетическая характеристика, особенности аминокислотных последовательностей, электрофоретические особенности ферментов и др. Наиболее важными являются β-лактамазы III и V классов, т. к. они наиболее часто встречаются в клинической практике.

Для решения проблемы резистентности, обусловленной продукцией β-лактамаз, предпринимались попытки создания молекул, изначально имеющих более высокую устойчивость к их действию. Но основные исследования были направлены на поиск клинически значимых комбинаций БЛА и ингибиторов β-лактамаз.

Ингибиторы β-лактамаз представляют собой β-лактамы структуры, имеющие низкий аффинитет к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ), но образующие стабильные комплексы с β-лактамазами бактерий, что приводит к необратимому подавлению активности фермента. Благодаря способности подавлять активность β-лактамаз ингибиторы защищают от гидролиза чувствительные антибиотики. Несмотря на то что идея о подавлении β-лактамаз β-лактамами структурами возникла еще в 1956 г., первый ингибитор β-лактамаз — клавулановая кислота — был получен из культуры *Streptomyces clavuligeris* только в начале 1970-х гг. [6].

Таблица 1. Клиническая классификация β-лактамаз (по Richmond и Sykes)

Класс	Характеристика	Продуценты	Основной субстрат	Ингибирование клавуланатом
I	Хромосомные (конституциональные или индуцированные)	<i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Yersinia, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas</i>	Цефалоспорины	Нет
II	Хромосомные (конституциональные или индуцированные)	<i>Pseudomonas, Vibrio parahaemolyticus</i>	Пенициллины	Да
III	Плазмидные (конституциональные)	<i>E. coli, Shigella, Salmonella, H. influenzae, Neisseria, Pseudomonas</i>	Пенициллины Цефалоспорины	Да
IV	Хромосомные (конституциональные)	<i>Klebsiella, Enterobacter</i>	Пенициллины Цефалоспорины	Да
V	Плазмидные (конституциональные)	<i>E. coli, Pseudomonas</i>	Пенициллины	Да
VI	Хромосомные (конституциональные)	<i>Bacteroides</i>	Цефалоспорины	Да

К ингибиторам β-лактамаз, которые в настоящее время нашли клиническое применение, относятся: клавуланат (клавулановая кислота), сульбактам и тазобактам, имеющие одинаковый механизм действия [7, 8].

В сентябре 1981 г. в клинической практике появился первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавуланат. Данный АБП создан вследствие необходимости в эффективном пероральном препарате широкого спектра действия, включившего β-лактамазо-продуцирующие возбудители. Комбинация антибиотика и ингибитора β-лактамаз позволила восстановить эффективность амоксициллина в отношении изначально чувствительных микроорганизмов, которые в дальнейшем выработали способность продуцировать β-лактамазы (*E. coli, S. aureus, H. influenzae*), а также расширила спектр активности за счет возбудителей – продуцентов β-лактамаз (*K. pneumoniae, B. fragilis, Prevotella* spp.) [9–11].

Уже самые ранние клинические исследования подтвердили эффективность комбинированного препарата при терапии инфекций дыхательной и мочеполовой систем, мягких тканей, вызванных продуцентами β-лактамаз [12–18]. Широкий спектр антимикробной активности, привлекательная фармакокинетика и приемлемый профиль безопасности позволили амоксициллину/клавуланату стать одним из наиболее популярных АБП, применяемых в лечении большого числа инфекционных заболеваний. На сегодня этот препарат наиболее широко применяется в качестве эмпирической терапии респираторных бактериальных инфекций, таких как внебольничная пневмо-

ния (ВП), инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) бактериальный риносинусит (РС) и острый средний отит (ОСО).

В России амоксициллин/клавуланат доступен во множестве лекарственных форм: таблетки (в т. ч. диспергируемые, покрытые оболочкой) и покрытые пленочной оболочкой, порошки (для приготовления суспензии для приема внутрь и раствора для внутривенного введения), а также лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения [19]. Одной из последних форм амоксициллина/клавуланата являются таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 1000 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата и амоксициллина натрия в пересчете на амоксициллин 562,5 и 437,5 мг соответственно, а также калия клавуланата в пересчете на клавулановую кислоту 62,5 мг). Появление новой формы обусловлено как улучшением фармакокинетических характеристик препарата, так и особенностями резистентности возбудителей. Комбинация амоксициллина и клавуланата в лекарственной форме с модифицированным высвобождением была одобрена в США в 2002 г. в качестве лечения ВП и острого бактериального РС, вызванных β-лактамазопродуцирующими бактериями (*H. influenzae, M. catarrhalis*), а также *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК ≤ 2мг/л). Увеличение количества такого рода возбудителей привело к изменению ряда практических руководств по лечению ВП и острого бактериального РС, в которых рекомендовались

более высокие дозы амоксициллина. Данная форма препарата для лечения инфекций дыхательных путей одобрена также в ряде стран Европы, например в Испании в качестве терапии внебольничной пневмонии и Бельгии для лечения острого бактериального РС и инфекционных обострений ХОБЛ.

Фармакология и общая характеристика

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином с расширенным спектром активности из группы аминопенициллинов. По клинико-фармакологическим свойствам он близок к ампициллину, однако имеет ряд особенностей. К их числу относятся более высокая биодоступность при приеме внутрь (до 95 %), более высокие и стабильные концентрации в крови и др. биологических жидкостях, а также более высокая активность в отношении *S. pneumoniae* и *H. pylori* [20].

Клавулановая кислота, как уже отмечалось ранее, продуцируется *Streptomyces* spp., и подобно другим β-лактамам способна необратимо связываться с ПСБ бактерий. Отличается высокой стабильностью в жидких средах, возможностью применения как внутрь, так и парентерально, хорошим проникновением в ткани организма, проявляет собственную активность в отношении ряда анаэробов, *N. gonorrhoeae* и *Acinetobacter* spp [8].

Механизм действия

Амоксициллин, как и все другие БЛА, обладает бактерицидным эффектом. Мишень действия – ПСБ бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе син-

теза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокада синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии. Поскольку пептидогликан и ПСБ-белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β-лактамов нехарактерна.

Клавулановая кислота обладает родством к β-лактамазам двух молекулярных типов (А и D). Как и другие β-лактамы, клавуланат связывается с ПСБ грамположительных и грамотрицательных бактерий, что позволяет антибактериальному компоненту комплексного препарата беспрепятственно разрушать микробную клетку. Таким образом, клавуланат “возвращает” природную чувствительность микроорганизма к амоксициллину. У пневмококков клавуланат селективно связывается с ПСБ [21]. Помимо подавления β-лактамаз клавуланат также является слабым индуктором синтеза хромосомных β-лактамаз, что обуславливает низкие темпы роста резистентности микроорганизмов к препарату [22].

Спектр антимикробной активности

Амоксициллин

Спектр антимикробной активности амоксициллина *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов приближается к таковому ампициллина. Как и другие пенициллины, амоксициллин оказывает бактерицидное действие. Разрушается β-лактамазами.

Амоксициллин высокоактивен в отношении многих грамположительных микроорганизмов, включая *S. aureus* (только метициллинчувствительные штаммы — MSSA), *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*. В отношении грамотрицательной флоры амоксициллин проявляет *in vitro* активность в отношении *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. enterica*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* (только пенициллинчувствительные штаммы). Следует отметить, что активность в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* касается только штаммов, не продуцирующих β-лактамазы. Он не действует на штаммы *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *M. morgani*, продуцирующие β-лактамазы класса I, а также на неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, в частности *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Действует на *H. pylori*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *T. pallidum*, *Y. pestis* [20].

Амоксициллин/клавуланат

Присутствие ингибитора β-лактамаз обуславливает активность препарата в отношении штаммов, продуцирующих данные ферменты. Наибольший синергизм действия отмечается в отношении штаммов, у которых продукция β-лактамаз является основным механизмом резистентности, — *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. fragilis*.

В результате сочетания с клавулановой кислотой амоксициллин восстанавливает активность в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококков, гонококков, неспорообразую-

щих анаэробов. Помимо этого спектр антимикробной активности амоксициллина/клавуланата расширяется за счет действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella* spp. и др.) с природной устойчивостью к пенициллину.

Среди грамположительных бактерий, продуцирующих β-лактамазы, наибольшее значение имеют золотистые стафилококки. Примерно 80–90 % всех штаммов *S. aureus* в настоящее время продуцируют β-лактамазы. Однако, несмотря на то что большинство штаммов метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) также продуцируют данные ферменты, механизм устойчивости к метициллину не связан с продукцией β-лактамаз и комбинация с ингибиторами β-лактамаз не приводит к появлению активности в отношении таких штаммов [23, 24].

Среди грамотрицательных бактерий существует значительное большее число видов, продуцирующих β-лактамазы. Клинически значимыми являются штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. В табл. 2 и 3 приведены показатели активности амоксициллина и его комбинации с клавулановой кислотой [25].

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО “Смоленская государственная медицинская академия” Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здра-

Таблица 2. *In vitro* активность амоксициллина и его комбинации с клавуланатом

Микроорганизм	Препарат	Диапазон, МПК, мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
<i>E. coli</i>	Амоксициллин	2–> 2048	128	≥ 2048
	Амоксициллин/клавуланат	4/2–256/128	8/4	64/32
<i>P. mirabilis</i>	Амоксициллин	0,5–1024	2	128
	Амоксициллин/клавуланат	0,5/1–128/64	2/1	64/32
<i>Klebsiella</i> spp.	Амоксициллин	8 ≥ 2048	128	2048
	Амоксициллин/клавуланат	4/2–512/256	16/8	128/64
<i>S. aureus</i> (MSSA)	Амоксициллин	0,01–256	2	32
	Амоксициллин/клавуланат	0,06/0,03–8/4	0,5/0,25	1/0,5
<i>A. baumannii</i>	Амоксициллин	4–512	64	128
	Амоксициллин/клавуланат	1/0,5–256/128	8/4	64/32
<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	0,06–128	0,5	8
	Амоксициллин/клавуланат	0,12/0,06–4/2	1/0,5	2/1
<i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин	≤ 0,03–8	0,03	2
	Амоксициллин/клавуланат	≤ 0,03/≤ 0,03–0,25/0,12	0,03/0,01	0,03/0,01
<i>B. fragilis</i>	Амоксициллин	2–>128	16	> 128
	Амоксициллин/клавуланат	0,5/0,25–4/2	4/2	16/8

Таблица 3. Активность амоксициллина/клавуланата в отношении возбудителей, резистентных к амоксициллину, МПК₉₀ [26]

Микроорганизм	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
<i>S. aureus</i>	256	1
<i>S. epidermidis</i>	256	2
MRSA	256	16
<i>H. influenzae</i>	64	0,5
<i>M. catarrhalis</i>	16	0,25
<i>N. gonorrhoeae</i>	128	1
<i>E. coli</i>	> 256	8
<i>K. pneumoniae</i>	128	4
<i>P. mirabilis</i>	> 256	4
<i>P. vulgaris</i>	> 256	2
<i>B. fragilis</i>	32	0,5
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	128	> 128

Таблица 4. Фармакокинетические параметры клавуланата [8]

Параметр	Клавулановая кислота	
	внутри	внутривенно
Связь с белками, %	20–25	
C _{max} , мг/л	2,8	13,8
T _{max} , ч	1,3	
T _{1/2} , ч	0,8	0,8
ПФК, мг × ч/л	7	17
Экскреция с мочой, %	43	49

Примечание. ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

вохранению и социальному развитию в крупнейшем российском многоцентровом исследовании ПеГАС в 1999–2005 гг., резистентность пневмококков к пенициллинам составила 8,1–9,7 %, к макролидам – 6,6–8,2 %, гемофилов к аминопенициллинам – 5,4 %, а β-гемолитических стрептококков группы А (БГСА) к макролидам – 8–12 %. Устойчивость *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к ко-тримоксазолу в 2005 г. достигла 40,8 и 29,8 %, а тетрациклина – 29,6 и 5 % соответственно. В то же время устойчивость всех изучаемых возбудителей к амоксициллину/клавуланату в указанный промежуток времени составила 0–0,1 % [27–29].

Фармакокинетика

Амоксициллин быстро и почти полностью (до 95 %) абсорбируется при приеме внутрь. Прием пищи не влияет на полноту и скорость абсорбции. Приблизительно на 20 % связывается с белками плазмы. Быстро распределяется и создает терапевтические концентрации в бронхиальном секрете, мокроте, плевре, синусах, миндалинах, слюне, желчных путях, коже, брюшной полости, яичниках, простате, синовиальной жидкости, эндо-, миоэпителии, костях и спинно-мозговой жидкости.

Общий объем распределения составляет около 22 л с центральным объемом распределения порядка 14 л. Большая часть препарата выводится с мочой в активной форме. Период полувыведения (T_{1/2}) амоксициллина составляет около часа.

Клавуланат также имеет высокую биодоступность на уровне 70 % при приеме внутрь. Хорошо всасывается слизистой оболочкой кишечника. Существенная доля клавулановой кислоты метаболизируется в печени, до 50 % препарата не обнаруживаются в моче после внутривенного введения [8]. Через 6 часов после приема внутрь 20–60 % клавуланата обнаруживаются в неизменном виде в моче [30, 31], табл. 4.

Фармакокинетические параметры амоксициллина и клавуланата сходны и существенно не изменяются при их комбинированном приеме. Амоксициллин/клавуланат характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма (исключение составляют гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры), что позволяет достичь в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих

значения МПК для чувствительных микроорганизмов. Отличительной особенностью новой формы амоксициллина/клавуланата является содержание амоксициллина в виде как амоксициллина тригидрата, который входит в состав всех предыдущих форм препарата и характеризуется немедленным высвобождением, так и амоксициллина натриевой соли с более медленным высвобождением. Это сказывается на улучшении фармакокинетического профиля. Так, пиковая концентрация амоксициллина достигается так же, как и в стандартных формах ампициллина с немедленным высвобождением. В то же время медленное высвобождение амоксициллина натриевой соли позволяет поддерживать концентрацию антибиотика в плазме на более высоком уровне, что характеризуется большей ПФК. При режиме дозирования 2 таблетки 2 раза в день суточная доза амоксициллина и клавуланата составляет 4000 и 250 мг соответственно. При этом обеспечивается содержание амоксициллина в плазме в концентрации 4 мг/мл на протяжении 49,4 % 12-часового интервала дозирования, что недостижимо при назначении амоксициллина/клавуланата с немедленным высвобождением (см. рисунок). Основываясь на фармакокинетических и фармакодинамических показателях, можно сделать вывод о том, что дозировка новой формы амоксициллина/клавуланата 2 таблетки 2 раза в день будет эффективной в отношении возбудителей с МПК пенициллина ≤ 4 мг/л, в т. ч. многих пенициллинрезистентных штаммов пневмококков [33]. Эти данные подтверждены результатами исследований на экспериментальных моделях, воспроизводящих человеческие фармакокинетические показатели [34, 35].

Относительно ситуации с пенициллинрезистентными пневмококками в России следует подчеркнуть, что по данным, полученным НИИ антибактериальной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в ходе многоцентровых проектов ПеГАС-I и ПеГАС-II в 1999–2005 гг., уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину был относительно стабильным и составил < 10 % (8,1–9,7 %), МПК₉₀ в отношении изученных штаммов не превышала 0,06 мг/л и находилась в чувствительном диапазоне. Однако в 2006–2009 гг., по данным проекта ПеГАС-III, доля пенициллин-нечувствительных штаммов составила 11,2 %, а МПК₉₀ увеличилась до 0,125 мг/л, что свидетельствует о значимом увеличении резистентности к пенициллину за исследованный 10-летний период [36].

Клинические исследования

Внебольничная пневмония

Проведено пять клинических исследований с общим числом пациентов 2337 человек, оценивающих эффективность лекарственной формы с модифицированным высвобождением при лечении ВП у взрослых [37,

38]. В одном сравнительном исследовании 347 пациентов рандомизировались в группу получающих амоксициллин/клавуланат (2000/125 мг 2 раза в сутки) с модифицированным высвобождением и группу получающих препарат в форме с немедленным высвобождением (1000/125 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней. Клиническая эффективность, рентгенологическое подтверждение выздоровления и предполагаемая бактериологическая излеченность составили 91,5 и 93 %, 92,4 и 93,9 %, а также 90,6 и 84,4 % в группах с новой и стандартной формами амоксициллина/клавуланата соответственно.

В другом схожем исследовании 319 пациентов в течение 7 или 10 дней получали новую форму препарата 2 раза в сутки или амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 3 раза в сутки. Клиническая эффективность составили 94,7 и 88,8 % у пациентов, получавших форму с модифицированным высвобождением и стандартную форму соответственно. Предполагаемая бактериологическая составила 85 и 77,3 % соответственно.

Еще в одном исследовании сравнивались новая и стандартная формы препарата в дозе 875/125 мг, каждая из которых назначалась 2 раза в день в течение 7 дней. Более чем у 85 % пациентов в группе с модифицированным высвобождением антибиотика отмечены клиническая эффективность, разрешение рентгенологических признаков заболевания и предполагаемая бактериологическая эффективность, тогда как в группе сравнения эти показатели были получены менее чем у 80 % пациентов.

Схожие результаты отмечены в другом сравнительном исследовании новой и стандартной форм амоксициллина/клавуланата и в несравнительном исследовании на 1122 пациентах [37]. В последнем из указанных исследований клиническая эффективность была достигнута в 85,6% случаев.

Помимо растущей доли пенициллин-нечувствительных пневмококков в России следует также учитывать этиологическую роль гемофилов, что обуславливает рекомендации использования в качестве стартовой терапии

Аугментин СР и Аугментин ЕС. Современные лекарственные формы - новые расширенные возможности в лечении бактериальной инфекции.

При
бактериальной
инфекции



Надежное излечение
от бактериальной инфекции
без осложнений и рецидивов

Краткая инструкция по применению препарата Аугментин®

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА. Аугментин является комбинацией антибиотика амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз клавулановой кислоты. Таблетки, покрытые оболочкой, таблетки с модифицированным высвобождением, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Аугментин: Инфекции дыхательных путей, урогенитального тракта, кожи и мягких тканей, инфекции в акушерстве и гинекологии, вызванные чувствительными к амоксициллину/клавуланату микроорганизмами, Аугментин СР: лечение инфекций дыхательных путей и профилактика местных инфекций после хирургических вмешательств в стоматологии у взрослых старше 16 лет. Аугментин ЕС: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, тонзиллофарингит, синусит, инфекции кожи и мягких тканей у детей старше 3 месяцев.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Аугментин: Взрослые и дети от 12 лет или с массой тела более 40 кг: по одной таблетке 875/125 мг внутрь два раза в сутки или по одной таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки. Дети младше 12 лет: 45 мг/кг/сут в два приема для лекарственных форм с соотношением амоксициллин:клавуланат = 7:1 или 40 мг/кг/сут; в три приема для лекарственных форм с соотношением амоксициллин:клавуланат = 4:1
Аугментин СР: Взрослые (16 лет и старше): по 2 таблетки 1000/62,5 мг 2 раза в день Аугментин ЕС: Дети от 3 месяцев: 90 мг/кг/сут в два приема.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе. Аугментин СР – возраст младше 16 лет, Аугментин ЕС – возраст младше 3 месяцев. Аугментин, Аугментин СР и ЕС противопоказаны пациентам, у которых они ранее вызвали желтуху или нарушение функции печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты бывают преимущественно легкими и транзиторными. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможны диарея, тошнота, рвота. Иногда наблюдается умеренное бессимптомное повышение уровня АЛТ и/или АСТ, очень редко гепатит или холестатическая желтуха. Выраженность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта можно снизить, принимая Аугментин в начале еды. Также возможны кандидоз кожи и слизистых оболочек, иногда кожная сыпь, крапивница, головокружение, головная боль. Очень редко – ангионевротический отек и анафилактика.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед назначением Аугментина необходимо тщательно собирать анамнез для выявления случаев гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином и другим аллергенам. Аугментин не следует назначать при подозрении на инфекционный мононуклеоз. На фоне приема Аугментина отмечается увеличение протромбинового времени, следовательно при необходимости его одновременного применения с оральными антикоагулянтами требуется тщательный контроль показателей свертывания крови. Суспензии содержат аспартам, поэтому их следует с осторожностью использовать при фенилкетонурии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ. Назначение препарата при беременности и лактации, как и всех других медикаментов, требует взвешенной оценки предполагаемой пользы для матери и потенциальной опасности для плода. С осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Таблетки и порошок для приготовления суспензии следует хранить в сухом месте, недоступном для детей, при температуре не выше 25°C. Приготовленную суспензию хранить при температуре 2 – 8°C и использовать в течение 7 дней.

Регистрационные номера: П №015030/02-2003, П №011997/01, П №015030/02-2003, ЛСР-001522/08, П №015030/01-2003, П №015030/04, ЛСР-003616/10

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.

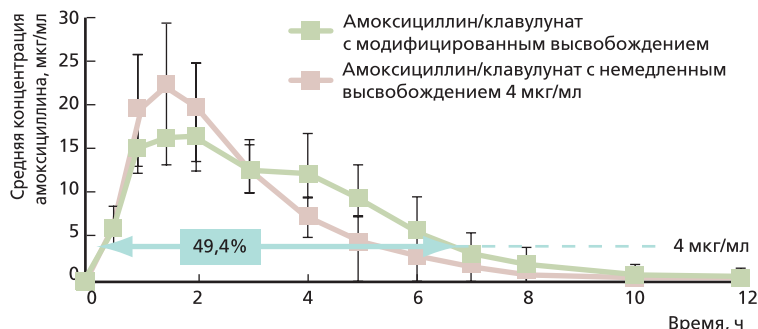


За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксосмитКляйн»:
121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3
Тел.: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901

Дата выхода рекламного материала - июль 2010

Реклама

Рис. Плазменные концентрации амоксициллина после назначения амоксициллина/клавуланата в форме с модифицированным высвобождением (2000/125 мг) по сравнению с формой с немедленным высвобождением (2000/125 мг) [32]



ингибиторозащищенных пенициллинов [27, 29].

Риносинусит

Клиническая эффективность формы амоксициллина/клавуланата с модифицированным высвобождением и стандартной формы препарата оценивалась в трех исследованиях с острым бактериальным РС, одно из которых было сравнительным. В нем пациенты рандомизировались в группу получавших левофлоксацин 500 мг/сут или в группу получавших новую форму амоксициллина/клавуланата 1000/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [37, 39]. Положительный клинический и рентгенологический исход заболевания составил 83,7 % в группе пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, и 84,3 % в группе левофлоксацина. Два других несравнительных исследования также подтвердили клиническую эффективность новой формы амоксициллина/клавуланата у 1554 пациентов [37]. Отмечена эрадикация 97,7 % *S. pneumoniae*, в т. ч. всех штаммов пневмококков с МПК пенициллина > 4 мг/мл, а также 94,1 % *H. influenzae* и 98,4 % *M. catarrhalis*. Клиническая эффективность в этих исследованиях составила 92,5 и 94 %.

Острый РС является наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций. Клинические симптомы острого РС могут разрешаться спонтанно, но существует риск перехода в рецидивирующую или хроническую форму заболевания, а также вероятность развития внутричерепных

осложнений.

При легком и среднетяжелом течении заболевания и необходимости проведения антибактериальной терапии препаратом выбора является амоксициллин. При наличии факторов риска резистентности возбудителей препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат [40, 41].

При неэффективности стартового режима терапии в течение 48 часов рекомендуют провести пункцию синуса и культуральное исследование содержимого с определением чувствительности возбудителей к АБП.

Острый средний отит

Основными бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, реже выделяют *M. catarrhalis* и БГСА. Определенную этиологическую роль играют и вирусы. С учетом доброкачественного течения заболевания и склонности к самоизлечению определены показания к назначению антибиотиков при ОСО, а именно: препаратом выбора при легком и среднетяжелом течении ОСО может служить амоксициллин; в случае тяжелого течения и наличия факторов риска устойчивости микроорганизмов (антибактериальная терапия в течение предшествующих 3 месяцев, рецидив или обострение хронической формы инфекции), а также при неэффективности стартовой антибактериальной терапии препаратом выбора становится амоксициллин/клавуланат.

При указании на непереносимость β-лактамов назначают современ-

ные макролидные АБП (азитромицин, кларитромицин), что является общим правилом и для других инфекций [40, 41].

Тонзиллит/фарингит

Основным возбудителем острого тонзиллита/фарингита и с точки зрения распространенности, а также возможности развития иммунологически опосредованных осложнений является БГСА.

Интересным с экологической точки зрения является сохранение 100 %-ной чувствительности БГСА к β-лактамам. С другой стороны, уровень резистентности к макролидам в России, не превышающий 8 %, позволяет рассматривать последние в качестве препаратов резерва при непереносимости β-лактамов. Важно отметить, что тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол не обеспечивают необходимой эрадикации БГСА и не могут применяться для лечения как вследствие неблагоприятного профиля безопасности, так и из-за неспособности предупреждения развития ранних и поздних осложнений [28].

Показанием к назначению амоксициллина/клавуланата являются неэффективность стартового режима антибактериальной терапии тонзиллита/фарингита пенициллинами, а также рецидив или обострение хронического тонзиллита/фарингита, когда неудача может объясняться выработкой β-лактамаз ко-патогенами ротовой полости.

Эпиглоттит

Острый эпиглоттит относится к быстро прогрессирующим воспалением надгортанника и окружающих тканей, способным привести к резкой и полной обструкции дыхательных путей. Отличительной особенностью является практически полное отсутствие видимых изменений при осмотре глотки. Основным возбудителем заболевания является *H. influenzae* типа b. Первоочередной задачей в лечении данной инфекции является поддержание проходимости дыхательных путей. При выборе АБП для терапии следует стремиться к эрадикации возбудителя и учитывать его способность к выработке β-лактамаз, поэтому препаратом выбора может являться имен-

но амоксициллин/клавуланат [40, 41].

Таким образом, назначение в качестве стартового эмпирического режима антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей ингибиторозащитных пенициллинов, в частности амоксициллина/клавуланата, является полностью оправданным с точки зрения эпидемиологии резистентности возбудителей в России.

Переносимость

Находясь на фармацевтическом рынке практически 20 лет, амоксициллин/клавуланат стал одним из самых изученных препаратов. Согласно результатам многочисленных клинических исследований, нежелательные явления при применении антибиотика развиваются относительно редко. По результатам проведенного мета-анализа нежелательные явления при применении амоксициллина/клавуланата в большинстве случаев являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата. Среди них чаще всего фигурируют диарея (9%), тошнота (3%), кожная сыпь (3%), изменения со сто-

роны гепатобилиарной системы [42]. По риску применения при беременности амоксициллин/клавуланат относится к категории В (согласно градациям Управления по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами; FDA, США), т. е. при изучении у животных риска неблагоприятного действия препарата на плод выявлено не было [43]. Согласно результатам проспективного исследования, по оценке безопасности применения амоксициллина/клавуланата в первом триместре беременности у 382 женщин прием препарата оказался безопасным для плода [44].

В III фазе клинических исследований лекарственной формы с модифицированным высвобождением на 4144 пациентах также были сделаны выводы о безопасности и хорошей переносимости препарата. Большинство нежелательных эффектов тоже носят транзиторный характер, чаще всего встречаются диарея (15,6%), тошнота (2,2%), вагинальный кандидоз (2,1%) и боль в животе (1,6%) [37]. Профиль нежелательных явлений формы с модифицированным высвобождением был схож с таковой

препарата с содержанием амоксициллина/клавуланата 875/125 мг при режиме дозирования 2 раза в сутки [38].

Заключение

Эффективность и безопасность формы амоксициллина/клавуланата с модифицированным высвобождением являются сопоставимыми со стандартными формами, находящимися на фармацевтическом рынке уже 20 лет. Более высокая биодоступность и благоприятные фармакокинетические показатели повышают эффективность в отношении менее чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, наиболее частых возбудителей серьезных респираторных инфекций. Новая форма также остается препаратом выбора лечения инфекций, вызванных β -лактамазопroduцирующими *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, также вызывающих миллионы инфекций ежегодно. Поэтому данный препарат может быть эффективным в эмпирической терапии в качестве как препарата выбора, так и резерва при терапии инфекций дыхательных путей, в т. ч. ВП и острого РС.

ЛИТЕРАТУРА

- Rolinson GN. 6-APA and development of the β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:7–14.
- Rolinson GN. Forty years of β -lactam research. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:589–603.
- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;373:837.
- Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2200–23.
- Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211–33.
- Reading C, Cole M. Clavulanic acid: a β -lactamase-inhibiting β -lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11(5):852–57.
- Maiti SN, Phillips OA, Micetich RG, et al. β -Lactamase inhibitors: agents to overcome bacterial resistance. *Curr Med Chem* 1998; 5:441–56.
- Kazmierczak A. β -Lactamase Inhibitors. In: *Antibacterial and antifungal Agents*. Bryskier A, editor. ASM-Press (Washington DC), 2005.
- Comber KR, Horton R, Mizen L, et al. Activity of amoxicillin/clavulanic acid (2:1) [BRL 25000, Augmentin] in vitro and in vivo. In *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the Eleventh International Congress of Chemotherapy and the Nineteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1980. pp. 343–4. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
- Cooper CE, Slocombe B, White AR. Effect of low concentrations of clavulanic acid on the in-vitro activity of amoxicillin against β -lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:371–80.
- Slocombe B, Beale A, Boon RJ, et al. Antibacterial activity in vitro and in vivo of amoxicillin in the presence of clavulanic acid. *Postgraduate Medicine* 1984; (Suppl.):29–49.
- Ninane G, Joly J, Kraftman M, et al. Bronchopulmonary infection due to β -lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* treated with amoxicillin/clavulanic acid. *Lancet* 1978;ii:257.
- Goldstein FW, Kitzis MD, Acar JF. Effect of clavulanic acid and amoxicillin formulation against β -lactamase-producing Gram-negative bacteria in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1979;5:705–09.
- Ball AP, Geddes AM, Davey PG, et al. Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological, and pharmacological study. *Lancet* 1980;i: 620–23.
- Martinelli R, Lopes AA, de Oliveira MM, et al. Amoxicillin-clavulanic acid in treatment of urinary tract infection due to gram-negative bacteria resistant to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20:800–02.
- Leigh DA, Bradnock K, Marriner JM. Augmentin (amoxicillin and clavulanic acid) therapy in complicated infections due to β -lactamase producing bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1981;7:229–36.
- Benard Y, Lemenager J, Morel C. A comparative study of amoxicillin and Augmentin in

- the treatment of bronchopulmonary infections. In Augmentin, Clavulanate-Potentiated Amoxicillin. Proceedings of the European Symposium, Scheveningen, The Netherlands, 1982. Current Clinical Practice 1983;4:282–88. Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands.
18. Aten EM, Neu HC. A multicenter, double blind, comparative study of amoxicillin/clavulanic acid and cefaclor in the treatment of skin and skin structure infections. Postgraduate Medicine 1984;(Suppl.):147–55.
 19. Available from <http://www.regmed.ru/>
 20. Bryskier A. Penicillins. In: Antibacterial and antifungal Agents. Ed. Bryskier A. ASM-Press (Washington DC), 2005.
 21. Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. J Antimicrob Chemother 2003;52(1):18–23.
 22. Lister PD, Gardner VM, Sanders CC. Clavulanate induces expression of the Pseudomonas aeruginosa AmpC β -lactamase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:882–89.
 23. Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:231–36.
 24. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. Sci Prog 2002;85:57–72.
 25. Casellas JM, Arenoso HJ, Soutric JL, et al. Estudio comparativo in vitro e in vivo de tres asociaciones suicidas de betalactamasas con aminopenicilinas. Rev Esp Quimioter 1993;6:289–97.
 26. Chambers HF. Other beta-lactam antibiotics. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 6th edition, 2004:311–18.
 27. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность S. pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. № 8. С. 33–47.
 28. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность S. pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия // 2005. № 7. С. 154–166.
 29. Kozlov RS, Sivaja OV. Antimicrobial resistance of clinical H. influenzae in Russia: results of prospective multicenter study (PEhASus). Proceedings of the 8th European Congress of Chemotherapy and Infection. Budapest, Hungary 26–28 October, 2006. P. 280.
 30. Jackson D, Cooper DL, Hardy DL, et al. Pharmacokinetic, toxicological and metabolic studies with Augmentin. In Augmentin: Proceedings of the First Symposium, 1980 (Rolinson, G. N. & Watson, A., Eds). Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands. 1980;87–105.
 31. Haginaka J, Nakagawa T, Nishino Y, et al. High performance liquid chromatographic determination of clavulanic acid in human urine. Journal of Antibiotics (Tokyo) 1981;34:1189–94.
 32. Kaye CM, Allen A, Perry S, et al. The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. Clin Ther 2001;23:578–84
 33. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis 2003;7(Suppl. 1):S13–S20.
 34. Berry V, Singley C, Satterfeld J, et al. Efficacy of a pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate against experimental respiratory tract infection (RTI) in rats caused by Streptococcus pneumoniae (Sp). Poster presented at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 22–25, 2001; Chicago, IL.
 35. Craig WA. Proof of concept: performance testing in models. Clin Microb Infect 2004;10(Suppl. 2):12–17.
 36. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010.
 37. Augmentin XR™, prescribing information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA, 2002.
 38. File T, Lode H, Crann R, and Group ATS. Comparative efficacy/safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 200/125 mg vs amoxicillin/clavulanate 875/125 mg in community-acquired pneumonia (CAP). Presented at the 99th International Conference of the American Thoracic Society. 16, 2003.
 39. File TM, Jacobs MR, Poole MD, et al. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to Streptococcus pneumoniae, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents 2002;20:235–47.
 40. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М., 2007. 464 с.
 41. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Под ред. Баранова А.А., Страчунского Л.С. М., 2006.
 42. Neu HC, Wilson APR, Gruneberg RN. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. J Chemother 1993;5:67–93.
 43. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. Drugs in pregnancy and lactation. Williams & Wilkins, 1994.
 44. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. Br J Clin Pharmacol 2004;58(3):298–302.

Информация об авторах:

Никулин Анатолий Александрович – младший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии СГМА.

E-mail: Anatoly.Nikulin@antibiotic.ru;

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии.

E-mail: roman@antibiotic.ru;

Синопальников Александр Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

E-mail: aisy@list.ru