

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Актуальна Інфектологія

www.mif-ua.com



Том 6, № 1, 2018



1



Журнал "Актуальна інфектологія" Том 6, №1, 2018

Рациональная антибиотикотерапия инфекционной патологии респираторного тракта

Автори: Крамарев С.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Рубрики: Інфекційні захворювання

Розділи: Довідник фахівця

Резюме

Одним із способів протистояння зростаючій резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів є раціональне застосування антибиотикотерапії. Особливо це актуально щодо антибіотиків, що призначаються найбільш часто, зокрема амоксициліну/клавуланату — антибіотика першого ряду емпіричної терапії бактеріально-асоційованих захворювань респіраторного тракту. Серед великої кількості зареєстрованих в Україні торгових назв і форм випуску амоксициліну/клавуланату слід виділити Амоксил-К 1000 виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна). Використання Амоксилю-К 1000 — препарату з доведеною біоеквівалентністю генеричному лікарському засобу Аугментин™, високою ефективністю і безпекою дозволяє мінімізувати кількість клінічних невдач і знизити ймовірність розвитку вторинної бактеріальної антибіотикорезистентності.

Ключові слова

антибиотикотерапия; антибиотикорезистентность; инфекции респираторного тракта; амоксицилин/клавуланат; Амоксил-К 1000



В последние десятилетия частота применения антибиотиков продолжает непрерывно увеличиваться: лишь за 10 лет — в период с 2000 по 2010 г. их мировое потребление возросло более чем на треть, превысив в 2010 г. цифру 70 миллиардов клинических доз ежегодно [1], а два из них — амоксициллин и азитромицин, по данным журнала Forbes, вошли в топ-десять самых продаваемых фармакологических препаратов [2].

Обратной стороной медали явилось то, что с началом массового применения этих лекарственных средств человечество вступило в непрерывную «гонку антибактериальных вооружений» с наиболее распространенными на планете организмами, которые, по-явившись за много миллионов лет до человека, сумели выжить и отлично приспособиться к существованию в самых неблагоприятных условиях. Примечательно, что еще задолго до создания антибиотиков внутридоменная конкуренция прокариотов за среду обитания привела к появлению у них генов анти-биотикорезистентности: у обнаруженных в реликтовых пещерах бактерий, не контактировавших с внешней средой более четырех миллионов лет, была выявлена резистентность к 14 видам антибиотиков [1].

Быстрая адаптация микробов к расширяющемуся спектру антибактериальных препаратов стала возможной не только благодаря ускоренной хромосомной мутации и селекции генов устойчивости к антибиотикам, но и их горизонтальной передаче в составе мобильных внехромосомных носителей генетической информации — плазмид и транспозонов [3]. Становится все более очевидным, что человеку противостоит вся совокупность генов антибиотикорезистентности (включая гены природной, приобретенной прототипической и криптовые гены) микроорганизмов внешней и внутренней среды, получившая название «резистом» [1]. Интенсивное использование антибактериальных

препаратов стало для резистоста мощным стимулом дальнейшего совершенствования механизмов противодействия, среди которых основными являются [1, 4, 5]:

— инактивация антибиотика посредством ферментативной деградации или модификации его молекулярного каркаса — встречается в более 80 % случаев, именно так действуют β -лактамазы, продуцируемые большинством наиболее клинически значимых для инфекционной патологии респираторного тракта бактерий — *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и рядом других;

— защита, модификация или гиперэкспрессия молекул, являющихся мишенью для антибиотика, — например, снижение аффинности к ванкомицину у модифицированного пептидогликана ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков, модификация пенициллин-связывающего белка (ПСБ) *Streptococcus pneumoniae* или его гиперэкспрессия метициллин-резистентными *Staphylococcus aureus* (MRSA);

— снижение проницаемости бактериальной стенки для антибиотиков, в том числе за счет уменьшения экспрессии или появления более селективных поринов — этот механизм наиболее распространен среди грамотрицательных бактерий и может приводить к развитию резистентности сразу к нескольким группам антибиотиков; так, применение тетрациклинов или хлорамфеникола способно стимулировать развитие устойчивости не только к этим препаратам, но и к β -лактамам и хинолонам;

— ускорение эффлюкса — активного удаления антибиотика из бактериальной клетки — кодируемый *mef*-геном механизм выведения макролидов и линкозамидов широко используют *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* и многие другие грамположительные бактерии;

— формирование метаболического «шунта» в результате селекции генов, обеспечивающих путь метаболизма, альтернативный заблокированному антибио-тиком; к примеру, устойчивость к триметоприму и сульфаниламидам возникает в результате подключения новых ферментов (дигидрофолатредуктазы и дигидроптеоратсинтетазы) к процессам синтеза фолиевой кислоты.

Некоторые бактерии оказались способными использовать несколько механизмов защиты: к примеру, комбинация увеличения экспрессии хромосомной β -лактамазы с пориновыми мутациями, уменьшающими поступление внутрь клетки карбапенема, обеспечивает высокую резистентность к этому препарату *Enterobacter cloacae* [1].

Природную устойчивость микроорганизмов многократно усиливает безответственное отношение человека к применению антибиотиков. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 97 % населения хотя бы раз в жизни самостоятельно назначали себе антибактериальные средства, что в значительной мере способствовало развитию резистентности к резервным препаратам, предназначенным для использования только в случаях тяжелых инфекций [6]. Не лучше обстоит дело и у профессионалов: 30–50 % назначений антибиотиков врачами были необоснованными или не соответствовали дозовым режимам, рекомендованным клиническими руководствами [7]. Следует подчеркнуть, что наибольшее число случаев подобной нерациональной терапии отмечается при инфекциях дыхательных путей и связано с применением антибиотиков при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) вирусной этиологии или с ошибками при выборе тактики эмпирической терапии при бактериально-ассоциированной патологии [8]. Массовое неконтролируемое использование антибиотиков в сельском хозяйстве многократно интенсифицировало процессы естественного отбора наиболее устойчивых и агрессивных патогенов [6].

Катастрофически сократился период между временем выхода нового антибиотика на фармацевтический рынок и появлением резистентных к нему бактерий. Так, устойчивость к тигециклину — представителю нового класса антибактериальных препаратов глицилциклинов — была констатирована еще на этапе его клинических испытаний [9]. Неудивительно, что разработка и внедрение инновационных антибиотиков стали нерентабельными для большинства фармацевтических компаний — сегодня на завершающей стадии клинических испытаний находится лишь несколько альтернативных препаратов [10]. Поэтому приходится констатировать, что в ближайшей перспективе единственной реальной альтернативой, способной обеспечить эффективную борьбу с инфекционной патологией, является преодоление резистентности к уже существующим антибактериальным средствам.

Генеральный директор ВОЗ доктор Маргарет Чен, обратившись в 2016 г. к государствам — членам ООН с предупреждением о глобальной угрозе для здоровья человечества, связанной с ростом устойчивости к противомикробным препаратам, заявила, что в этой ситуации мир движется к эре постантибиотиков, когда самые обычные инфекции вновь станут смертельными: «Мы теряем антибиотики первой линии. В результате нам становится все сложнее и сложнее лечить целый ряд обычных инфекций. Антибиотики второй и третьей линии дороже, токсичнее, требуют более продолжительного лечения и в некоторых случаях должны применяться в отделениях интенсивной терапии» [11].

ВОЗ предложила ряд экстренных мер по противодействию росту антибиотикорезистентности и распространению штаммов супербактерий, устойчивых ко всем известным антибиотикам, в том числе создана глобальная система эпиднадзора за резистентностью к противомикробным препаратам GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) [12]. Рекомендовано использовать полученные GLASS данные при обновлении клинических рекомендаций по рациональной антибактериальной терапии (АБТ), ограничивая при этом применение тех групп антибиотиков, которые стимулируют прогрессирование микробной устойчивости.

Консультативной группой ВОЗ по комплексному наблюдению за резистентностью к противомикробным препаратам AGISAR (Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance) каждые два года обновляется список критически важных для медицины противомикробных препаратов [13, 14]. В этот перечень неизменно входят аминопенициллины, в первую очередь амоксициллин и амоксициллин/

клавуланат, которые уже много лет сохраняют лидирующие позиции в лечении наиболее распространенных во всем мире инфекций, требующих назначения антибиотиков, — бактериально-ассоциированных заболеваний респираторного тракта [15–17].

Хотелось бы напомнить, что амоксициллин/клавуланат стал первым антибактериальным препаратом, соединившим в себе свойства «щита» и «меча» — ингибитора β -лактамаз и β -лактаманого антибиотика, что дало старт новому этапу борьбы с антибиотикорезистентностью. Основным компонентом препарата — амоксициллин — был синтезирован в 1960 г. в исследовательской лаборатории британской фармацевтической компании Beecham (Beecham Research Laboratories), которая впоследствии вошла в состав GlaxoSmithKline [18]. Подобно своим предшественникам — природному пенициллину и полусинтетическому ампициллину — он обладал способностью вызывать гибель бактерий посредством торможения ферментов транс- и карбоксипептидаз (ПСБ-1А), участвующих в образовании поперечных связей линейных пептидогликановых нитей клеточной стенки [19]. При этом амоксициллин выгодно отличался большей активностью и более широким спектром антимикробного действия, лучшей биодоступностью при пероральном приеме, созданием более высоких концентраций в плазме крови и в очагах воспаления (в том числе в мокроте), меньшим связыванием с белками плазмы крови, реже вызывал побочные реакции [20].

Однако еще в ходе клинических испытаний ряд бактериальных штаммов оказались нечувствительными к новому антибиотику: продуцируемые ими ферменты — β -лактамазы разрушали β -лактаманое кольцо ампициллина. Впервые резистентность бактерий к пенициллину, обусловленная β -лактамазами, была обнаружена всего лишь спустя 4 года после начала его массового применения и на сегодняшний день достигла более 90 %. Бета-лактамазы способны вырабатывать большинство бактерий (исключением являются *Streptococcus pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и другие, менее клинически значимые микроорганизмы), особенно широко они распространены среди грамотрицательных бактерий [21]. Описано более 500 β -лактамаз, различающихся по локализации кодирующих генов, — хромосомная, отвечающая за сохранение резистентности определенного бактериального клона (преимущественно конститутивный тип, к примеру *Pseudomonas aeruginosa*), и плазмидная (индуцибельный тип — *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*), которая играет важную роль в быстром горизонтальном (внутри- и межвидовом) распространении и усилении антибиотикорезистентности [22, 23].

В поиске средств для преодоления подобной устойчивости исследователи из Beecham протестировали более 1500 микроорганизмов и обнаружили, что *Streptomyces clavuligerus* выделяет вещество β -лактаманой структуры с низкой антибактериальной активностью, но при этом способное необратимо связываться с β -лактамазой и, вызывая удар на себя, защищать β -лактаманые антибиотики от действия этого энзима. Так был выявлен мощный ингибитор β -лактамазы — клавулановая кислота, а уже в 1981 г. появилась комбинация в одном таблетированном препарате амоксициллина с его хорошим пероральным всасыванием и широким спектром бактерицидного действия и клавулановой кислоты в качестве агента, противостоящего антибиотикорезистентности микроорганизмов [18, 24, 25].

К сегодняшнему дню во всем мире накоплен огромный опыт применения этого препарата, который, несмотря на тотальную экспансию устойчивых к антибиотикам бактерий, сохраняет высокую активность по отношению к широкому спектру патогенов. Подтверждением этому являются 173 рандомизированных клинических исследования и более миллиона упоминаний «амоксициллин + клавулановая кислота» в исследованиях, внесенных в Кокрановскую базу данных на конец декабря 2017 г. [26].

В Украине зарегистрировано большое количество торговых названий и форм выпуска амоксициллина/клавуланата, среди них в качестве примера можно отметить **Амоксил-К 1000** производства ПАО «Киевмедпрепарат» отечественной корпорации «Артериум» [27].

Антимикробное действие амоксициллина, входящего в состав Амоксила-К 1000, охватывает широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. К нему чувствительны: грамположительные аэробы (*Corinebacterium diptheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pyogenes*); грамотрицательные аэробы (*Helicobacter pylori*); анаэробы (Peptostreptococci); другие микроорганизмы (Borrelia). Непостоянно чувствительны (вследствие возможной приобретенной резистентности): *Corinebacterium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium spp.* [28].

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой особенно важна для антибактериальной терапии инфекций респираторного тракта, поскольку дает возможность восстановить подавляемые выработкой β -лактамаз бактерицидные эффекты этого антибиотика против таких значимых патогенов, как *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, неспорообразующие анаэробы. Кроме того, спектр антимикробной активности препарата значительно расширился в сравнении с макролидами и цефалоспоридами за счет влияния на ряд грамотрицательных бактерий, в том числе семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella spp.*), обладающих природной устойчивостью к пенициллинам [29, 30].

Наличие β -лактаманой структуры в составе клавулановой кислоты предопределяет ее собственную антибактериальную активность, наиболее выраженную по отношению к *Bacteroides fragilis* и другим анаэробам, *M.catarrhalis*, стафилококкам и стрептококкам. Кроме того, бактерицидное действие распространяется на *Enterobacteriaceae*, *H.influenzae*, *Neisseria spp.* и атипичные бактерии, в частности *Chlamydia spp.* и *Legionella spp.* В исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтверждена эффективность клавулановой кислоты в борьбе против *Acinetobacter baumannii* — возбудителя внутрибольничных инфекций, вызывающего развитие грозных осложнений с летальными исходами у 7,8–23 % пациентов, в особенности находящихся на искусственной вентиляции легких (в том числе

тяжелой госпитальной пневмонии, септицемии, эндокардита, менингита) [31]. Было показано, что способность клавуланата преодолевать мультирезистентность *A.baumannii* сопоставима с имипенемом [31].

Благодаря дополнительному связыванию с ПСБ клавулановая кислота потенцирует активность амоксициллина по отношению к *Streptococcus pneumoniae*. Более того, эксперименты *in vitro* продемонстрировали стимулирующее влияние клавуланата на основные факторы неспецифического иммунитета, проявляющееся усилением хемотаксиса и адгезии полиморфноядерных лейкоцитов, стимуляцией фагоцитоза. Показано, что сочетанное воздействие клавулановой кислоты и амоксициллина приводит к активации захвата и лизиса фагоцитами пенициллин-резистентного штамма *S.pneumoniae* [32]. Подобный синергизм, несомненно, способствует более эффективной эрадикации как пневмококков, так и других микробных патогенов, уменьшает вероятность выживания антибиотикоустойчивых бактерий, ускоряет реконвалесценцию после перенесенной инфекции.

Более выраженная способность проникать внутрь клетки позволяет клавуланату гораздо активнее амоксициллина (на 70–80 %) снижать внутриклеточный пул *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*: в экспериментах *in vitro* и *in vivo* эффективность амоксициллина/клавуланата при легионеллезной пневмонии была сопоставима с эритромицином и доксициклином [23].

«Парадоксальная гиперчувствительность лекарственно-устойчивых *Mycobacterium tuberculosis* к β-лактамам антибиотикам» — под таким красноречивым названием группа ученых из США, Израиля, Австралии и Южной Африки недавно представила результаты исследования влияния амоксициллина/клавуланата на ряд штаммов микобактерий туберкулеза, мультирезистентных и экстенсивно резистентных к антибиотикам: более половины тестируемых изолятов оказались гиперчувствительными к этому антибиотико-типу, значительно превосшедшему по эффективности меропенем [33]. Полученные данные открывают новые перспективы применения амоксициллина/клавуланата в условиях пандемии антибиотикорезистентности.

Особенностями фармакокинетики амоксициллина, определяющими его высокую клиническую и микробиологическую эффективность и безопасность при лечении заболеваний дыхательной системы, являются [28]:

- высокая биодоступность при пероральном приеме (85–90 % в сравнении с 30–40 % у ампициллина), отсутствие влияния приема пищи на абсорбцию препарата (биодоступность феноксиметилпенициллина и ампициллина существенно снижается при одновременном приеме с пищей);
- быстрое достижение пиковой концентрации в плазме крови — через 1–2 часа после перорального приема;
- низкая степень связывания с белками плазмы — около 18 % у амоксициллина и 25 % у клавулановой кислоты (у феноксиметилпенициллина — 80 %, ампициллина — 22 %), определяющая более высокую активность, меньшую вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий, меньшую зависимость от нарушений трофики и белковообразовательной функции печени;
- создание терапевтически эффективных концентраций в слизистых оболочках, в легочной ткани, мокроте;
- низкая токсичность, независимость метаболизма от состояния функции печени (около 60–80 % принятой дозы через 6 часов элиминируется почками в неизменном виде); возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью (при тяжелой почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 10 мл/мин интервалы между приемами дозы увеличивают до 12–24 часов, а дозу препарата снижают на 15–50 %).

Клавулановая кислота обладает схожими с амоксициллином фармакокинетическими параметрами, отличие состоит лишь в том, что почти половина принятой дозы клавулановой кислоты подвергается интенсивному метаболизму и элиминируется почками и кишечником, а также в виде углекислого газа через легкие, оставшиеся 40–65 % выделяются с мочой в неизменном виде в течение первых 6 ч. Положительным свойством клавуланата является независимость его эффективности от pH среды, что позволяет препарату сохранять высокую активность в очаге воспаления [23].

Важным преимуществом комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой является его активность по отношению к основным этиологически значимым бактериальным патогенам — *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а также к атипичным возбудителям (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*). На фоне растущей резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу, макролидам, некоторым фторхинолонам и β-лактамам все они сохраняют чувствительность к амоксициллину/клавуланату [34, 35].

По данным проведенных в Украине в 2011–2013 гг. масштабных исследований, чувствительность *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к амоксициллину/клавуланату сохранялась на уровне 100 %, что предопределяет высокую клиническую эффективность этого препарата в лечении украинских пациентов с респираторными инфекциями [35].

Актуальность широты антибактериального спектра наряду с хорошей переносимостью служит основанием для неизменного включения комбинации «амоксициллин + клавулановая кислота» в международные, национальные и отечественные руководства по эмпирической антибиотикотерапии бактериально-ассоциированной респираторной патологии у детей и взрослых [15, 36, 37].

Как известно, ведущую роль в возникновении бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и рецидивах хронических заболеваний верхних отделов респираторного тракта играет активизация патогенной и условно-патогенной флоры, агрессивность которой усиливают вирусно-бактериальные ассоциации или суперинфицирование бактериальными агентами [38–40]. Отмечено, что в 80 % случаев подобные осложнения ОРВИ возникают у иммунокомпрометированных пациентов [41].

У детей, в особенности раннего возраста, вирусно-бактериальные ассоциации при инфекционной респираторной патологии отмечаются гораздо чаще, чем у взрослых, а в 20 % случаев их основным этиологическим фактором являются исключительно бактерии. Спектр этиологически значимых бактерий зависит от возраста ребенка, но чаще преобладают *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.catarrhalis*, *Chlamydothilla*, *Mycoplasma*, *K.pneumonia* [42]. При выборе стартовой эмпирической терапии следует принимать во внимание, что около 50 % *H.influenzae* и 100 % *M.catarrhalis* продуцируют β-лактамазы, а почти 60 % *S.pneumoniae* устойчивы к пенициллину, при этом резистентность этих возбудителей к амоксициллину/клавуланату не превышает 10 % [43, 44].

Антимикробный спектр комбинации «амоксициллин + клавулановая кислота» охватывает подавляющее большинство клинически значимых респираторных патогенов. Ее применение наиболее оправданно при наличии у пациента факторов риска развития осложнений или предпосылок вторичной резистентности к незащищенным бета-лактамам (АБТ в предшествующие 4–6 недель, частые обострения хронических очагов инфекции любой локализации) [37, 41, 45].

У больных со среднетяжелым течением острой и рецидивами хронической патологии лор-органов предпочтение с самого начала лечения отдают пероральным препаратам расширенного спектра, способным преодолевать действие β-лактамаз и активным против анаэробной флоры, представителем которых является комбинация «амоксициллин + клавулановая кислота» [41, 42].

При тяжелом течении тонзиллофарингита, среднего отита, синусита, а также в составе антибактериальной терапии эпиглоттита и паратонзиллярного абсцесса показано парентеральное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой [29, 41]. В соответствии с принципами ступенчатой терапии, при достижении стабильной позитивной динамики заболевания в дальнейшем возможен переход на –пероральный прием препарата, который рекомендуется продолжать в течение 48 часов после исчезновения симптомов заболевания.

Для определения тактики эмпирической стартовой терапии внебольничных пневмоний особенно важно учитывать, что наиболее вероятные возбудители — *S.pneumoniae* и *H.influenzae* — сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину: 95 % штаммов *M.catarrhalis* погибают под действием амоксициллина/клавуланата, но при этом резистентны к ампициллину [4, 35, 46]. Исходя из этого, применение незащищенного амоксициллина в качестве препарата выбора рекомендовано при ВП у взрослых пациентов I группы, не имеющих модифицирующих факторов риска, и у детей с нетяжелым течением пневмонии, должным образом вакцинированных против инфекций, вызываемых *S.pneumoniae* и *H.influenzae* типа b [15, 46, 47].

Этиологическое значение грамотрицательных микроорганизмов (в том числе антибиотикорезистентных) существенно увеличивается у пациентов с ВП II группы, что является основанием для выбора в качестве эмпирической АБТ защищенных аминопенициллинов [15]. У пациентов с ВП III–IV группы, а также у больных с госпитальной пневмонией, получавших в составе стартовой антибиотикотерапии парентеральную форму защищенных аминопенициллинов, через 3–4 дня после достижения положительного клинического эффекта возможен переход на пероральный прием препарата.

По данным клинических исследований, пероральный прием комбинации «амоксициллин + клавулановая кислота» при внебольничной пневмонии оказался не менее эффективен, чем ее внутривенное введение или назначение цефалоспоринов III поколения [48, 49]. Более того, согласно результатам анализа, проведенного французскими учеными, даже при тяжелой ВП амоксициллин/клавуланат с успехом заменял цефалоспорины III поколения у 82 % пациентов, не имеющих факторов риска резистентности к амоксициллину/клавуланату (хроническая болезнь легких, рак, госпитальная пневмония, АБТ в предшествующие 90 дней) [50]. Эти данные являются обнадеживающими в плане борьбы с антибактериальной устойчивостью, поскольку широкое использование цефалоспоринов III поколения способствовало значительному росту числа мультирезистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (ESBLE) [50].

Имеются четкие рекомендации относительно преимуществ защищенных аминопенициллинов в качестве средств эмпирической терапии пациентов с инфекционным обострением хронического неструктивного бронхита и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) I–II степени, поскольку в этой группе пациентов существенно расширяется спектр микробных возбудителей (в том числе грамотрицательной флоры) и возрастает вероятность развития их β-лактамаз-опосредованной резистентности. Условием применения этих препаратов является отсутствие факторов неблагоприятного течения (возраст старше 65 лет, более четырех инфекционных обострений в год, тяжелые сопутствующие заболевания, снижение общей фракции выброса (ОФВ) более 50 %) [51].

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности амоксициллина/клавуланата — частота нежелательных фармакологических эффектов при его применении не превышает 8–14 %, они являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата [29].

При выборе амоксициллина/клавуланата в качестве средства терапии бактериально-ассоциированной инфекционной респираторной патологии особенно важным является использование препарата с доказанной эффективностью, что позволяет минимизировать количество клинических неудач и снизить вероятность развития вторичной бактериальной антибиотикорезистентности. Одним из таких препаратов является **Амоксил-К 1000**, и подтверждением этому — клиническое исследование биоэквивалентности лекарственного средства **Амоксил-К 1000**, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 875 мг/125 мг, производства ПАТ «Киевмедпрепарат», Украина, который является генерическим аналогом инновационного лекарственного средства Аугментин™ (BD)», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 875 мг/125 мг, производства «SmithKline Beecham Pharmaceuticals», Великобритания [52], проведенное в соответствии с основными национальными и

международными регуляторными требованиями, которое подтвердило биоэквивалентность и взаимозаменяемость обоих препаратов [52].

Выводы

Данные, полученные в результате проведенного клинического исследования по оценке биоэквивалентности лекарственных средств «Амоксил-К 1000», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 875 мг/125 мг, производства ПАТ «Киевмедпрепарат», Украина, и «Аугментин™ (BD)», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 875 мг/125 мг, производства «SmithKline Beecham Pharmaceuticals», Великобритания, при участии здоровых добровольцев показывают, что лекарственные препараты Амоксил-К 1000 и Аугментин™ (BD) биоэквивалентны. Оба лекарственных препарата сравнимы по переносимости. Анализ результатов обследования 52 здоровых добровольцев в ходе проведения данного исследования свидетельствует о хорошей переносимости тестового лекарственного средства. Тестовое лекарственное средство является безопасным при применении [52]. С точки зрения доказательной медицины лекарственные препараты Амоксил-К 1000 и Аугментин™ (BD) взаимозаменяемы.

Таким образом, применение ингибиторозащищенных β-лактамных антибиотиков в качестве препаратов выбора для эмпирической стартовой терапии бактериально-ассоциированной патологии респираторного тракта соответствует основным требованиям рациональной антибиотикотерапии в условиях возрастающей антибиотикорезистентности микробных патогенов.

Список літератури

1. Crofts T.S., Gasparrini A.J., Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome // *Nature reviews Microbiology*. 2017; 15(7): 422-434. doi: 10.1038/nrmicro.2017.28.
2. www.forbes.com/2010/05/11/narcotic-painkiller-vicodin-business-healthcare-popular-drugs.html#84c8568787f4
3. Holmes A.H., Moore L.S., Sundsfjord A., Steinbakk M., Regmi S., Karkey A., Guerin P.J., Piddock L.J. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance // *Lancet*. 2016 Jan 9; 387(10014): 176-87.
4. Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. Антибіо-тікорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення // *Укр. терапевтичний журнал*. — 2010. — № 1-2 (23). — С. 4-10.
5. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Юлиш Е.И. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии // *Антимикробная и противовирусная терапия*. — 2008. — 236 (тематический номер).
6. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en>
7. Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit // *Crit. Care*. 2014 Aug 13; 18(5): 480.
8. Martínez-González N.A., Coenen S., Plate A., Colliers A. et al. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol // *BMJ Open*. 2017; 7(6), doi: 10.1136/bmjopen-2017-016253
9. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery // *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2013 May; 12(5): 371-87.
10. Ventola C.L. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats // *Pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40(4): 277-283.
11. <http://www.who.int/dg/speeches/2016/antimicrobial-resistance-un/en/>
12. Inoue H., Minghui R. Antimicrobial resistance: translating political commitment into national action // *Bulletin of the World Health Organization*, Apr. 2017; Vol. 95, № 4: P. 241-312.
13. Ventola C.L. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 2: Management Strategies and New Agents // *Pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40(5): 344-352.
14. www.who.int/foodsafety/publications/cia2017.pdf?ua=1
15. Березняков И.Г. Ступенчатая терапия при лечении бактериальных инфекций: вопросы и ответы // *Болезни и антибиотикотерапия*. 2011; 1 (04). www.mif-ua.com/archive/article_print/17544
16. Tonkin-Crine S.K., Tan P.S., van Hecke O., Wang K., Roberts N.W., McCullough A., Hansen M.P., Butler C.C., Del Mar C.B. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017 Sep 7; 9: CD012252, doi: 10.1002/14651858.
17. Міністерство охорони здоров'я України (2007). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» (www.ifp.kiev.ua/doc/staff/MOZ-128-19032007.pdf).
18. Ball P. The clinical development and launch of amoxicillin/clavulanate for the treatment of a range of community-acquired infections // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007 Dec; 30 Suppl 2: S113-117, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.037
19. Okamoto T., Yoshiyama H., Nakazawa T., Park I.D., Chang M.W., Yanai H., Okita K., Shirai M. A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother*. 2002 Dec; 50(6): 849-56.
20. White A.R., Kaye C., Poupard J., Pypstra R., Woodnutt G., Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // *J. Antimicrob. Chemother*. 2004 Jan; 53 Suppl 1: i3-20, doi: 10.1093/jac/dkh050
21. Эйдельштейн М.В. β-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 223-242.
22. Bush K. The evolution of β-lactamases. *Antibiotic Resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread*. John Willey & Sons, 1997. — P. 152-69.
23. Богун Л.В. Резистентность микроорганизмов, обусловленная бета-лактамазами, и способы ее преодоления // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 19(227). — С. 15-18.
24. Geddes A.M., Klugman K.P., Rolinson G.N. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007 Dec; 30 Suppl 2: S109-112, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.015

25. Мостовой Ю.М. Аугментин: хроника становления и признания — клинко-исторический экскурс // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2008. — № 5. — С. 55-60.
26. <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>
27. Державний реєстр лікарських засобів України. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. <http://www.drlz.com.ua/>
28. Інструкція застосування препарату АМОКСИЛ — К. 1000 <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id>
29. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. Выбор антибактериальной терапии при неосложненных формах респираторных бактериальных заболеваний у детей // Здоровье ребенка. — 2013. — 1 (44).
30. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса β-лактамов // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 1. — С. 45-50.
31. Beceiro A., López-Rojas R., Domínguez-Herrera J. et al. In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of Clavulanic Acid against *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob. Agents Chemother. October 2009; Vol. 53, № 10: 4298-4304; <http://aac.asm.org/content/53/10/4298.full>
32. Cuffini A.M., Tullio V., Ianni Palarchio A., Bonino A., Paizis G., Carlone N.A. Enhanced effects of amoxicillin/clavulanic acid compared with amoxicillin and clavulanic acid alone on the susceptibility to immunodefenses of a penicillin-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae* // Drugs Exp. Clin. Res. 1998; 24(4): 173-84.
33. Cohen K.A., El-Hay T., Wyres K.L., Weissbrod O., Munsamy V., Yanover C., Aharonov R., Shaham O., Conway T.C., Goldschmidt Y., Bishai W.R., Pym A.S. Paradoxical Hypersusceptibility of Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* to β-lactam Antibiotics // EBio Medicine. 2016 Jul; 9: 170-179. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.041.
34. Aguado-García J.M., Martín-Herrero J.E., Lumbreras-Bermejo C. Bacterial resistance and pharmacodynamics as the basis for prescribing antibiotics in respiratory infections // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. 2004 Apr; 22(4): 230-237.
35. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–13 in Ukraine // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016; 71(Suppl 1): i63-i69. doi:10.1093/jac/dkw068.
36. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group // Thorax. October 2011; V. 66, Sup. 2.
37. Бекетова Г.В. Бактериально-ассоциированные респираторные заболевания у детей: разумный выбор антибиотикотерапии // УМЧ. — 2016. — 3 (113). — С. 77-79.
38. Леженко Г.О., Пашкова О.Є. Рациональна фармакотерапія бактеріальних ускладнень захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей // Новости медицины и фармации. — 2016. — № 3 (566). — С. 12-14.
39. Леженко Г.О., Пашкова О.Є. Обґрунтування раціональної антибактеріальної терапії бактеріальних захворювань респираторного тракту в дітей // Новости медицины и фармации. — 2016. — № 1 (561). — С. 8-10 (Мир).
40. Мавродий В.М., Артеменко В.Ю., Смоляной А.П. Острые респираторные инфекции: инфекционные и неинфекционные осложнения // Практикуючий лікар. — 2016. — № 2. — С. 33-40.
41. Мавродий В.М. ОРЗ/ОРВИ и инфекционные осложнения в практике семейного врача // Здоров'я України. — 2012. — № 2 (Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія). — С. 3-5.
42. Міністерство охорони здоров'я України (2014). Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям (УКПМД) «Гострі респіраторні інфекції». Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 (у редакції наказу МОЗ України від 11.02.2016 № 85). http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_Gryp/2014_499YKPMd_GRI.pdf
43. Крамарев С.А. Амоксициллин/клавуланат в клинической практике врача-педиатра // Современная педиатрия. — 2015. — № 8 (72). — С. 41-44.
44. Ніколаєнко В.Б. Інфекції у дітей — виклики сьогодення // Укр. мед. часопис. — 2017. — № 2 (118). — С. 47-49.
45. Лапій Ф.І. Рациональна антибиотикотерапія гострих фарингітів з урахуванням фактора резистентності // Новости медицины и фармации. — 2012. — 16 (426).
46. Ботьбот Ю.К. Критерии диагностики и выбора стартовой антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей согласно современным стандартам // Здоровье ребенка. — 2016. — 1 (69). — С. 99-103.
47. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. 2011; 53(7): 617-630.
48. Handy L.K., Bryan M., Gerber J.S. et al. Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia // Pediatrics. April 2017; V. 139 (4), doi: 10.1542/peds.2016-2331
49. Hariri G., Tankovic J., Boëlle P.-Y. et al. Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study // Annals of Intensive Care. 2017; 7: 35, doi: 10.1186/s13613-017-0259-4.
50. Carbonne A., Arnaud I., Maugat S., Marty N., Dumartin C., Bertrand X. et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience // J. Antimicrob. Chemother. 2013; 68: 954-959, doi: 10.1093/jac/dks464.
51. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpmd.pdf
52. Арши Б.І., Полонюк С.М., Сабко В.Є., Сапсай І.В. Підтвердження біоеквівалентності як доказ ефективності генеричного лікарського засобу Амоксил-К 1000, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» // Ліки України. — 2017. — № 7 (213). — С. 50-53.