

## От пенициллина к Аугментину:



Ю.М. Мостовой

### Размышления об открытиях

Открытия в медицине, как и в любой другой сфере деятельности человека, преобразуют, совершенствуют мир. Конечно, открытие открытию – рознь. Есть такие, которые, свершившись, быстро забываются или вспоминаются только в историческом аспекте; в то время как другие входят в нашу жизнь и очень быстро начинают восприниматься как явления, которые были всегда. Порой мы забываем о том, что их кто-то придумал или создал.

Кто из врачей, прикладывая фонендоскоп к телу пациента, вспоминает о Лэнке, придумавшем в XVIII в. стетоскоп, впоследствии ставший родоначальником инструмента, без которого сегодня врач не мыслит своей работы? Кому из наших современников известен голландский врач Антони Матейсон, еще в 1854 г. предложивший использовать при переломах конечностей быстросохнущую гипсовую повязку? Что нам, живущим в XXI в., говорит имя Уильяма Кувенховена? А ведь это он в 1954 г. придумал использовать непрямой массаж сердца, проведение которого в дальнейшем позволило спасти миллионы жизней. Эти открытия, как и сотни других, изменили мир, и личности, которые стоят за ними, заслуживают почестей и уважения, а не забвения!

Однако есть открытия, которые не только изменили, но и сохранили мир, защитили цивилизацию от гибели, тяжелейших трагедий и огромных человеческих потерь. У меня свой список, своя иерархия таких открытий. И в этом списке на первом месте – открытие пенициллина, положившее начало новой истории в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Пенициллин – это миллионы спасенных жизней! Пенициллин – это начало антибактериальной эры в медицине!

В связи с этим хочется хотя бы в стенографическом стиле вспомнить о важных вехах в истории развития антибиотиков, оценить сегодняшний статус проблемы, заглянуть в будущее. А повод для этого – более чем значимый. В нынешнем году исполняется 30 лет с момента создания амоксициллина/клавуланата (Аугментина) – препарата, который по эффективности, востребованности и прочности позиций на фармацевтическом рынке можно поставить в один ряд с пенициллином. Можно с уверенностью сказать, что амоксициллин/клавуланат (Аугментин) является достойнейшим преемником пенициллина в семействе β-лактамовых антибиотиков.

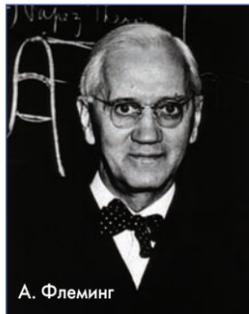
### Часть первая. Истоки

1928. А. Флеминг сообщает об активности природного антибиотика, названного «пенициллин». Это открытие положило начало принципиально новому подходу в борьбе с бактериальными инфекциями.

1928-1935. Из-за отсутствия средств А. Флеминг не может разрабатывать методы выделения и очистки препарата, изучать спектр его антибактериальных эффектов. Интерес к пенициллину угас.

1937-1939. Английские ученые Г. Флори и Э. Чейн возобновляют исследования пенициллина. Они предлагают новый способ его очистки, устанавливают, что подкожное введение препарата мышам со стафилококковой инфекцией, которая обычно приводит к летальному исходу, обеспечило их выздоровление. Это стало началом новой волны исследований пенициллина и дало старт созданию препарата, который мог бы использоваться в клинической практике.

1942. Уроженец Украины, профессор Зельман Вакман из лучистого грибка *Actinomyces globisporus streptomycini* выделил вещество с антибактериальным эффектом, которое не оказывало токсического действия на организм. В 1944 г. был разработан стрептомицин, за что в 1952 г. З. Вакман был удостоен Нобелевской премии. На церемонии вручения премии ему были адресованы следующие слова: «Патент на стрептомицин входит



А. Флеминг

в десятку патентов, которые сформировали мир. Открытие Вами первого антибиотического препарата против туберкулеза делает Ваш вклад неоценимым». Стрептомицин стал непреодолимой преградой болезни, которая в XVIII-XIX вв. унесла миллионы жизней.

1945. Итальянский исследователь Джузеппе Бротзу установил, что плесневой грибок *Serphalospodium ascomonium* продуцирует вещество, которое эффективно уничтожало *Salmonella typhi*. Через 10 лет на его основе был создан цефалоспориин, положивший начало семейству цефалоспориновых антибиотиков. Сегодня 4 поколения цефалоспоринов занимают значимое место в лечении различных инфекций человека.

1940-1946. В период Второй мировой войны правительства США, Великобритании, СССР финансируют исследования по разработке пенициллина, что ускорило совершенствование молекулы и способствовало массовому использованию препарата для лечения раненых. Пенициллин – единственный в то время антибиотик, который применяли при инфекционных заболеваниях, хотя разрабатывались другие антибактериальные препараты (стрептомицин, эритромицин).

1949. В г. Киеве началось серийное производство пенициллина. В последующем на бывшем «пенициллиновом заводе» налажено производство бициллина, стрептомицина, полимиксина В.

В это время, по сути, на пике эффективности пенициллина, обнаружены штаммы *S. aureus*, резистентные к препарату. Микроорганизмы вырабатывали фермент β-лактамазу, разрушающий пенициллин. Возникла острая необходимость в разработке препарата, устойчивого к β-лактамазе.

1955. Э. Чейн и сотрудники лаборатории компании «Бичем Ресерч Лабораторис» выделили из молекулы пенициллина β-лактамовое ядро, не обладающее антибактериальной активностью, но имеющее участок, к которому можно присоединить боковую цепь, модифицируя молекулу пенициллина и тем самым влияя на его активность. Ядро было названо 6-аминопенициллиновой кислотой (6-АПК). Из *Streptomyces lavendulae* были выделены ферменты, способные деацетилировать, отделять 6-АПК. Началась разработка новых пенициллинов. Препараты, синтезированные путем деацетилирования пенициллина и присоединения боковых цепей, назвали полусинтетическими пенициллинами.

1959. Создан фенетициллин – первый продукт, синтезированный с использованием 6-АПК.

1960. Создан метициллин – первый антибиотик, устойчивый к β-лактамазам *S. aureus*.

1961. Создан ампициллин – препарат, который имеет значительно более широкий спектр действия, включающий грамотрицательные микроорганизмы: *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella* и *Shigella* spp. Перечисленные свойства сделали ампициллин одним из наиболее широко используемых полусинтетических препаратов.

1967. Создан карбенициллин – первый пенициллин широкого спектра действия с клинически значимой активностью против *Pseudomonas aeruginosa*.

1971. Создан тикарциллин – препарат, превышающий карбенициллин по силе воздействия на *Pseudomonas aeruginosa*.

1972. Пок создания различных полусинтетических пенициллинов. При изменении боковой цепи ампициллина получен пенициллин, который имел аналогичный первому спектр активности, но лучше всасывался, создавая в крови концентрации, в 2 раза превышающие таковые предшественника. Этот препарат, обладавший более быстрой и выраженной бактерицидной активностью против некоторых патогенов, получил название амоксициллин [1].

К началу XXI в. в мире было создано множество антибиотиков и огромное количество их копий. Частота использования антибактериальных препаратов неуклонно растет, однако лекарства, синтезированные на основе β-лактамового кольца, продолжают занимать лидирующие позиции среди наиболее широко назначаемых средств. Это свидетельствует о том, что их эффективность в большинстве клинических ситуаций остается чрезвычайно высокой.

### Часть вторая. Бактерии против антибиотиков

1940. Э. Чейн установил, что определенные штаммы *E. coli* вырабатывают ферменты, разрушающие пенициллин.

1944. Свойство разрушать пенициллин обнаружено у *S. aureus*.

1948. Установлено, что 50% штаммов *S. aureus* резистентны к пенициллину.

1957. Распространенность пенициллинрезистентных штаммов *S. aureus* возросла до 80%.

1960-1963. Констатировано, что продукция β-лактамаз является важным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella* spp. и *E. coli*. Установлено, что β-лактамазы, вырабатываемые этими бактериями, принципиально отличаются от продуцируемых *S. aureus*.

1965. Открыт механизм передачи β-лактамаз от резистентных *E. coli* к нерезистентным путем межклеточного контакта. Этот механизм назван плазмидным. Его связывали с передачей гена антибиотикорезистентности путем обмена маленьких, независимо воспроизводимых фрагментов экстрахромосомной ДНК. С тех пор у грамотрицательных бактерий обнаружены более 50 различных плазмидных β-лактамаз.

1967. Г. Ролинсон («Бичем Ресерч Лабораторис») инициирует исследования по идентификации веществ, способных ингибировать β-лактамазы, тем самым защищая β-лактамы широкого спектра от разрушения и предоставляя им возможность проявить свое антибактериальное действие.

1968. Протестировав более 1500 микроорганизмов, Г. Ролинсон в одном из них обнаружил способность ингибировать β-лактамазы. При этом установил, что выделенное из микроорганизмов *Streptomyces* spp. вещество – антибиотик с β-лактамовым кольцом.

1971. После ряда чрезвычайно сложных и кропотливых микробиологических исследований вещество, подавляющее β-лактамазы, было выделено из *Streptomyces clavuligerus*. Исследователь М. Кол, проводивший эти работы, назвал данный ингибитор клавулановой кислотой.

1972. Ученые из научно-исследовательской лаборатории компании «Глаксо», проводя собственные исследования по поиску ингибиторов β-лактамаз, также выделили из *Streptomyces clavuligerus* вещество β-лактамовой природы, угнетающее β-лактамазы. На официальную регистрацию свое открытие компания «Глаксо» подала всего лишь на 4 нед позже, чем сотрудники исследовательской лаборатории «Бичем». (В последующем «Глаксо» и «Бичем» станут составляющими одной из самых крупных фармацевтических компаний в мире – «ГлаксоСмитКляйн». – Прим. авт.)

1972-1977. Продуцирование β-лактамаз респираторными патогенами становится потенциально опасной клинической проблемой. β-Лактамазы выявлены у *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Резистентность пенициллинов к этим возбудителям растет с невероятной скоростью. Необходимость в производстве пенициллина, устойчивого к действию β-лактамаз, стала очевидной. Одним из вариантов подобного препарата становится комбинация клавулановой кислоты и амоксициллина.

В настоящее время проблема резистентности антибиотиков к актуальным патогенам человека активно изучается во всем мире. О ее масштабах в нашей стране мы можем судить гипотетически, анализируя данные, полученные в ходе исследований в сопредельных государствах, в первую очередь в России (рис. 1-3).

Анализ представленных материалов свидетельствует, что Аугментин продолжает оставаться одним из самых «неуязвимых» антибактериальных препаратов для большинства основных респираторных патогенов человека.

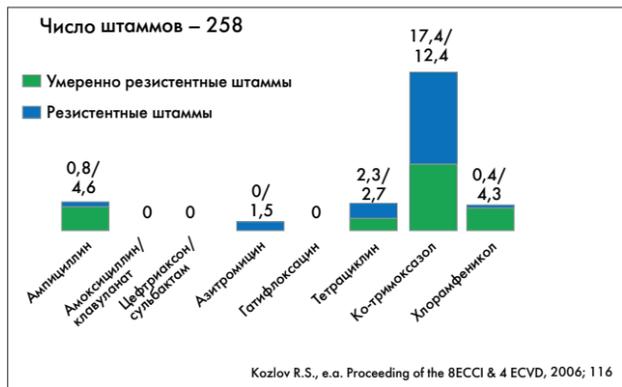
В Украине в настоящее время проводится исследование по изучению резистентности пневмококка и гемофильной палочки к антибиотикам, и вскоре мы будем иметь собственные данные по этому важнейшему разделу инфектологии.

### Часть третья. Аугментин: становление и достижения

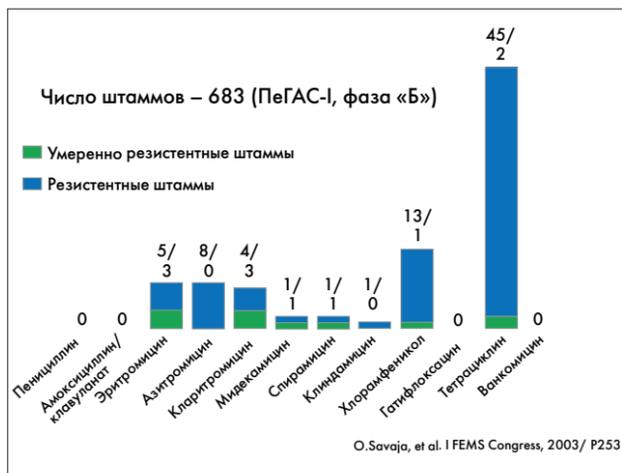
1978. В ответ на требование времени ученые лаборатории «Бичем» активизируют работу, направленную на разработку формулы комбинированного препарата. Первое соединение – Аугментин – содержало 250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты. Доза ингибитора β-лактамаз оказалась эффективной, она поддерживала необходимый уровень препарата в крови и защищала амоксициллин от разрушения.



**Рис. 1. Частота (%) умеренно резистентных и резистентных штаммов S. pneumoniae (2007-2010)**



**Рис. 2. Частота (%) умеренно резистентных и резистентных штаммов H. influenzae**



**Рис. 3. Частота (%) умеренно резистентных и резистентных штаммов S. pyogenes (2001-2003)**

1980. В журнале Lancet опубликованы результаты клинического применения Аугментина, свидетельствующие о его высокой эффективности при инфекциях, вызванных пенициллинрезистентным возбудителем.

1980. 3-4 июля в г. Бюргенштоке (Швейцария) состоялся первый ключевой для Аугментина симпозиум. Представлены результаты клинических и фармакологических исследований применения препарата при различных инфекциях. Стало ясно, что человечество получило революционное лекарственное средство, которое позволяет поднять эффективность терапии пациентов с бактериальными инфекциями на принципиально новый уровень. Далее препарат был представлен на многочисленных конференциях в Европе и США.

1981. В Великобритании начался серийный выпуск Аугментина. Уникальные свойства соединения амоксициллина и клавулановой кислоты способствовали расширению перечня инфекций (в первую очередь – дыхательных и мочевыводящих путей), при которых можно с высокой вероятностью успешного исхода применять эмпирическое лечение. Также констатирована высокая эффективность препарата при инфекциях кожи и мягких тканей.

1982-1986. Вслед за таблетированным амоксициллином/клавуланатом появляются суспензия для применения в педиатрии и инъекционная форма препарата для применения при тяжелых госпитальных инфекциях.

В связи с тем что в различных регионах мира показатели антибиотикорезистентности различаются, на территории Европы (впервые в Германии в 1982 г.) и в США (в 1986 г.) Аугментин был зарегистрирован в дозе 500/125 мг (4:1)

для применения 3 раза в день. Для лечения более тяжелых заболеваний были введены дозы 875/125 мг (Испания и Италия) и 1000/125 мг (8:1) (Франция), назначаемые 3 раза в день [2].

Форма Аугментина 875/125 мг (7:1), принимаемая 2 раза в день, появилась в США и других странах мира в середине 1990-х гг.

Ни один производитель лекарственных препаратов в мире не проявляет такой динамичности в синтезе действующего вещества в ответ на стремительно меняющуюся микробиологическую ситуацию, как компания «ГлаксоСмитКляйн».

### Часть четвертая. Признание

Аугментин стремительно завоевывает фармацевтические рынки мира. И это обоснованно. Широкий спектр активности и резистентность к действию продуцирующих β-лактамазы патогенов позволяют препарату коллекционировать восторженные отзывы ученых и награды в разных странах мира: «Аугментин – экстраординарный препарат для лечения как госпитальных, так и негоспитальных респираторных инфекций» (профессор Р. Уайз, г. Бирменгем, Великобритания); «Аугментин – выдающееся лекарство» (профессор Дж. Акар, г. Париж, Франция).

1986. Королевская премия за технологическое нововведение (Великобритания).

1986. Prix Galien – Лучшее инновационное лекарство (Франция). Medicamento del Anno – Лекарство года (Испания).

1991. Premio Galeno – Лучшее инновационное лекарство (Испания) [3].

1993. Medicamento de la Decada – Лекарство десятилетия (Испания).

### Часть пятая. Аугментин сегодня

Данные первого длительного международного многоцентрового мониторингового исследования чувствительности возбудителей инфекций дыхательных путей к различным антибиотикам – Alexander Project, – проходившего в 1992-2001 гг. в 26 странах, свидетельствуют о сохраняющейся высокой чувствительности возбудителей основных респираторных инфекций к Аугментину по сравнению с таковой к другим препаратам. Приведем один из выводов этого исследования: оригинальный амоксициллин/клавуланат рекомендован в качестве препарата первого выбора для лечения инфекций респираторного тракта.

В настоящее время амоксициллин/клавуланат наиболее часто используется для эмпирической терапии бактериальных инфекций респираторной системы, таких как внебольничная пневмония, обострение хронического obstructивного заболевания легких, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит. Вероятность клинического успеха при лечении этих заболеваний составляет более 90% [4].

Сегодня оригинальный амоксициллин/клавуланат в различных лекарственных формах доступен более чем в 150 странах мира. В украинских согласительных документах, касающихся лечения большинства инфекционных заболеваний респираторного тракта, как и во многих зарубежных формулярах и протоколах, амоксициллин/клавуланат является препаратом первой линии в эмпирической терапии, что, безусловно, положительно повлияло на исход и прогноз при указанных патологических состояниях.

В последние годы большое значение придается способности антибиотика полностью уничтожить возбудителя в очаге инфекции, что обеспечивает клиническое улучшение, а также предупреждает селекцию резистентных штаммов, которые могут оставаться в очаге инфекции в случае неполной эрадикации.

Распространение этих штаммов приводит не только к развитию устойчивости к антибиотику, который принимал пациент, но и к формированию резистентности к другим антибактериальным препаратам. С неполной эрадикацией возбудителя связывают распространение пенициллинрезистентных штаммов пневмококка, а также многорезистентных возбудителей.

Аугментин способен создавать высокие концентрации в очаге воспаления, обеспечивая как клинический эффект, так и бактериологическую эрадикацию возбудителя, что подтверждается отсутствием достоверных данных

о росте резистентности к этому антибиотику на протяжении 30 лет применения.

Изучение фармакодинамики препарата в 1990-е годы привело к пониманию того, что эффективность β-лактамов и большинства макролидов in vivo зависит от времени, в течение которого концентрация препарата в сыворотке крови превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Для полной эрадикации возбудителя и максимального клинического эффекта это время должно составлять 40% интервала между введениями препарата.

Согласно результатам фармакодинамических исследований при инфекциях дыхательных путей, вызванных S. pneumoniae, H. influenzae и M. catarrhalis, пероральный прием Аугментина позволяет поддерживать необходимую концентрацию препарата в сыворотке крови в течение 40-50% временного интервала между дозированием. Это стало доказательной базой для обоснования частоты назначения, дозировки и высокой бактериологической и клинической эффективности препарата.

В 1995 г. Национальный комитет клинических лабораторных стандартов (NCCLS) опубликовал стандартизированные показатели МПК, согласно которым определяется чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Впервые NCCLS признал, что чувствительность пневмококков к пенициллину и амоксициллину – составляющей Аугментина – разная, и поэтому утвердил различные показатели МПК, характеризующие чувствительность к этим антибиотикам.

Новые стандарты чувствительности в сочетании с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями Аугментина открывали новые возможности для доказательной базы при исследовании динамики чувствительности к препарату. Появились основания для разработки новых дозировок и форм препарата.

Результаты микробиологических исследований in vitro и in vivo свидетельствуют, что только повышение дозы амоксициллина обеспечивает возрастание бактерицидной эффективности препарата в отношении пневмококка. Поэтому была разработана форма Аугментина для двукратного приема, в которой содержалось 875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата (соотношение 7:1). Препарат создает высокие концентрации в сыворотке крови, которые удерживаются на уровне, превышающем МПК, в течение более длительного времени (до 16 ч). Это играет важную роль в достижении полной эрадикации не только чувствительных возбудителей, но и микроорганизмов, устойчивых к пенициллину, а также продуцентов β-лактамаз.

Рост распространенности пенициллин- и эритромицинрезистентных штаммов S. pneumoniae предопределил необходимость создания новой формы антибиотика с высокой активностью в отношении резистентных штаммов. Стремясь преодолеть устойчивость ведущего респираторного патогена, компания «ГлаксоСмитКляйн» разработала уникальную форму препарата, в которой использованы современные технологии замедленного высвобождения, – Аугментин СР (1000/62,5 мг).

### Эпилог

На протяжении всей своей истории Аугментин открывался с новой стороны: при выведении на рынок продемонстрировал новый механизм действия; в эру, когда резистентность является возрастающей угрозой для пациентов с инфекционными заболеваниями, – превосходную эффективность. Признанием высокой клинической эффективности и актуальности препарата является включение амоксициллина/клавуланата в большинство согласительных документов по лечению пациентов различных возрастных групп с инфекциями дыхательных путей.

Аугментин опередил свое время и стал референтным препаратом для других антибиотиков, удерживая данную позицию и в XXI ст. Новые научные исследования подтверждают, что Аугментин продолжает оставаться в числе лидеров.

Список литературы находится в редакции.

Печатается при поддержке ГлаксоСмитКляйн в Украине.