

Н.Е. Моногарова, д.м.н., Т.В. Кугаевская, Г.И. Шевченко, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Место амоксициллина в лечении инфекций нижних дыхательных путей

β-Лактамы были первыми антибиотиками, которые стали применяться в медицине, по сути, они дали начало эпохе современной антибактериальной химиотерапии. Первый антибактериальный препарат (АБП) бензилпенициллин был внедрен в клиническую практику в 1941 г. В конце 1950-х гг. были синтезированы первые полусинтетические пенициллины, в начале 1960-х – цефалоспорины, в середине 1980-х – карбапенемы. За более чем 60 лет синтезировано свыше 70 β-лактамов АБП, однако на данном этапе реально применяются около 30 препаратов.



Н.Е. Моногарова

За более чем полувековую историю многие β-лактамы были исключены из практического применения, но оставшиеся сохраняют ведущие позиции во многих областях антимикробной химиотерапии, хотя схемы лечения с их использованием при некоторых инфекционных заболеваниях изменились. В настоящее время АБП этого класса являются наиболее часто назначаемыми как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

В количественном отношении β-лактамы – наиболее многочисленная группа среди всех антибактериальных средств. Их многообразие объясняется стремлением получить новые соединения с более широким спектром антибактериальной активности, улучшенными фармакокинетическими характеристиками и устойчивостью к постоянно возникающим новым механизмам резистентности микроорганизмов.

В последние годы проблемы резистентности все чаще поднимаются исследователями. Это вызвано, с одной стороны, бесконтрольным назначением АБП, а с другой – персистенцией и селекцией резистентных штаммов возбудителей. Указанные тенденции заставляют пересмотреть программы антибактериальной терапии негоспитальных инфекций и постараться глобально ограничить назначение антибиотиков, по крайней мере, в тех ситуациях, когда они не являются жизненно необходимыми или вообще не показаны (например, при острых респираторных вирусных инфекциях – ОРВИ). Важной задачей является также рационализация выбора АБП при негоспитальных инфекциях, так как это ведет к уменьшению частоты назначения указанных препаратов, более полному клиническому и бактериологическому излечению больного и в конечном итоге к ограничению роста резистентности в популяции.

Таким образом, в настоящее время выбор оптимального АБП должен не только основываться на данных о клинической эффективности, но и учитывать региональные тенденции антибиотикорезистентности, способность препарата вызывать селекцию резистентных штаммов, фармакодинамические аспекты лечения.

Стартовая терапия острого бронхита

Несмотря на многообразие арсенала лекарственных средств различных групп, проблема лечения бронхитов, в частности этиотропной терапии этого заболевания, остается достаточно актуальной. Прежде всего это связано с тем, что острый бронхит (ОБ) в большинстве случаев осложняет течение ОРВИ. Наиболее частой причиной ОБ и бронхопневмонии являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы. Вирусы прикрепляются к клеточным стенкам, проникают в клетки, размножаются и повреждают эпителий, вызывая его дистрофию. Воспалительный процесс при ОБ начинается, как правило, с поражения носоглотки, распространяясь в дальнейшем на нижележащие дыхательные пути – гортань, трахею, бронхи, бронхиолы. В просвете бронхов появляется серозный экссудат с примесью макрофагов, лейкоцитов и эпителиальных клеток. При этом угнетаются барьерные свойства стенки бронхов и создаются условия для развития

воспалительного процесса бактериальной этиологии. Количество разрушенных эпителиальных клеток обычно пропорционально патогенности вируса.

Гибель поврежденного эпителия открывает дорогу вглубь тканей бактериальной инфекции (наиболее часто это *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, реже – *C. pneumoniae*, α-гемолитический и другие стрептококки). Бактериальная флора обычно присоединяется к вирусному поражению дыхательных путей со 2-3-го дня. Это определяет дальнейшее течение возникшего воспаления, которому способствуют изменения в сосудах (нарушения микроциркуляции, микротромбозы) и нервных клетках (нарушение трофики).

По данным российского исследования антимикробной резистентности ПЕГАС III, проведенного в 2006-2009 гг., уровень резистентности *S. pneumoniae* (включая штаммы с умеренной резистентностью) к пенициллину составляет 11,2%, т. е. формально превышен порог резистентности, по достижении которого рекомендуется использовать высокие дозы амоксициллина для эмпирической терапии инфекций, в этиологической структуре которых существенную роль играют пневмококки.

По данным этого же исследования, за 10 лет амоксициллин в стандартной дозе и амоксициллин/клавуланат со стандартным соотношением действующих веществ сохраняют высокую активность против *S. pneumoniae* – лишь 0,4% штаммов проявляют умеренную резистентность.

Пациенту, обратившемуся к врачу с классическими жалобами на повышение температуры, сухой и навязчивый кашель, ставят какой угодно диагноз (острое респираторное заболевание, ОРВИ, грипп, ангина и т. п.), но только не ОБ. Назначают классическое лечение: постельный режим, сосудосуживающие капли в нос, теплое обильное питье, жаропонижающие и противокашлевые препараты. При присоединении вторичной инфекции в ход идут антибиотики. Иногда назначаются такие схемы лечения, реализуя которые можно вылечить многолетнее воспаление у нескольких человек! На этом этапе важно назначить действительно эффективный АБП, который лечит бактериальный ОБ и в то же время имеет минимум побочных явлений.

Препаратом выбора при ОБ является амоксициллин, который чаще всего назначают по 500 мг 3 р/сут или по 1000 мг 2 р/сут. Выбор амоксициллина в качестве стартовой терапии во многих руководствах объясняется тем, что этот АБП имеет достаточный спектр активности в отношении основных возбудителей ОБ бактериальной этиологии – пневмококков, гемофильной палочки. Наиболее предпочтительной формой препарата являются диспергируемые таблетки амоксициллина Флемоксин Соллютаб®, характеризующиеся более высокой биодоступностью, достигающей 93%.

Стартовая терапия негоспитальной пневмонии

При обследовании пациента с пневмонией в первую очередь необходимо прояснить вопрос о месте возникновения (негоспитальная или госпитальная),

так как в зависимости от этого и ряда некоторых других критериев зависит классификация и лечение заболевания (табл. 1).

Причинный патоген	Случаи, в которых госпитализация не требуется (%)	Показана госпитализация в стационар (%)	Показана госпитализация в ОИТ (%)
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>Chlamydia spp.</i>	9,5	8,9	1,3
<i>Legionella spp.</i>	1,9	4,9	7,9
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	-
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
Энтеробактерии	0,4	2,7	7,5
Другие микроорганизмы	14,2	13,9	12,7
Возбудитель не установлен	49,8	43,8	41,5

Примечание: ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Основным возбудителем негоспитальной пневмонии (НП) у всех категорий пациентов (амбулаторных, стационарных и реанимационных) является *S. pneumoniae* (30-70% случаев). Кроме него, в случае НП, требующей амбулаторного лечения, важную роль играют *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae* и вирусы; требующей стационарной терапии – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Legionella spp.*, возрастает роль аспирационных патогенов. При тяжелых пневмониях, когда необходима интенсивная терапия в отделениях соответствующего профиля, значимыми являются *H. influenzae*, *Legionella spp.*, грамотрицательные бациллы и *S. aureus*.

Как правило, нетяжелую НП лечат, назначая пероральные антибиотики. Несмотря на это, огромное количество больных указанного профиля поступают в стационар и начинают получать АБП парентерально. При этом более 75% данного контингента могли бы лечиться дома, тем самым снижая затраты на терапию и нагрузку на койко-место в стационаре, тем более что назначение пероральных АБП и домашняя атмосфера значительно повышают такой показатель, как комплаенс.

Согласно национальным и многим международным рекомендациям при нетяжелых формах НП у пациента без сопутствующих заболеваний, в течение 3 последних месяцев не получавшего антибиотикотерапию, препаратом выбора является амоксициллин.

β-Лактамным антибиотикам принадлежит важная роль в лечении пациентов с НП, что обусловлено мощным антибактерицидным действием этих АБП в отношении ряда ключевых возбудителей, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, амоксициллин

Продолжение на стр. 52.

Место амоксициллина в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 51.

сохраняет высокую клиническую эффективность при НП, вызванной пенициллинрезистентными пневмококками. В большинстве исследований у пациентов без тяжелых нарушений иммунитета не установлено связи между отсутствием ответа на лечение пенициллином и худшими исходами терапии НП.

Амоксициллин обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы; по сравнению с ампициллином обладает значительно более высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи; реже вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Преимуществом ингибитор-защищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, ряда грамотрицательных энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. При этом важно отметить, что наиболее опасный в плане возникновения тяжелых осложнений микроорганизм — *S. pneumoniae* — не вырабатывает β-лактамазы и назначение ингибиторзащищенных пенициллинов в качестве стартовой терапии при пневмококковой инфекции является неоправданным (табл. 2).

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
НП нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид Цефотаксим в/в, в/м ± макролид Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид Эртапенем в/в, в/м ± макролид Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
НП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Алгоритм ведения больных НП в амбулаторных условиях представлен в таблицах 3, 4.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128 все больные НП условно делятся на 4 группы, в отношении которых в зависимости от возраста, тяжести состояния, сопутствующей патологии и других факторов можно предположить наличие того или иного возбудителя. Учитывая известные ограничения традиционной этиологической диагностики НП, а также принимая во внимание тот факт, что примерно в половине случаев возбудитель не определяется, рекомендовано начинать лечение с эмпирической терапии.

Успех антибиотикотерапии зависит от правильно выбранного АБП, своевременности его назначения, состояния макроорганизма (пациента) и микроорганизма (резистентность бактериального патогена

Таблица 3. Терапия пациентов с нетяжелой НП без сопутствующих заболеваний, не принимавших последние 3 мес АБП (1 группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование и частота исследований	АБП (все препараты назначаются внутрь)
4 раза	1. Общий анализ крови – 2 раза 2. Рентгенография (крупнокадровая флюорография) грудной клетки в 2 проекциях – 2 раза. Исследования проводятся на 1-3-й и 14-16-й день заболевания (с момента обращения к врачу)	Назначается 1 АБП Препараты выбора: – амоксициллин 500-1000 мг 3 р/сут; – азитромицин 500 мг 1 р/сут; – кларитромицин 1000 мг 2 р/сут; – кларитромицин 500 мг 2 р/сут; – спирамицин 3,0 млн МЕ 2 р/сут; – джозамицин 1000 мг 2 р/сут или 500 мг 3 р/сут

к препарату), биодоступности и биоэквивалентности лекарственного средства. Последнее относится к генерическим препаратам, столь широко представленным на отечественном фармакологическом рынке. Высокая биодоступность АБП Флемоксин Солютаб® приближена к таковой парентеральных форм, что, с одной стороны, обеспечивает терапевтическую концентрацию препарата в очаге инфекции, а с другой – позволяет значительно снизить частоту и степень выраженности такого побочного эффекта, как кишечный дисбактериоз. С учетом сказанного становится понятным, почему амоксициллин во всем мире стал наиболее широко применяемым антибиотиком при заболеваниях дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Технология Солютаб, используемая при производстве препарата Флемоксин Солютаб®, состоит в том, что действующее вещество заключено в микрогранулы, которые содержат кислотоустойчивый наполнитель. Он растворяется только под воздействием бикарбонатов в кишечнике, и действующее вещество, таким образом, высвобождается именно в зоне максимального всасывания, что обеспечивает высокую биодоступность препарата – 93%, сопоставимую с таковой инъекционного введения.

Благодаря технологии Солютаб таблетку можно принимать целиком или разделить на любое количество частей; при необходимости на ее основе можно приготовить суспензию. В любом из перечисленных случаев биодоступность действующего вещества препарата не уменьшается ниже 90%. Количество ароматизаторов, входящих в состав таблетки Флемоксин Солютаб®, незначительно, что сводит к минимуму возможность развития аллергических реакций. Антибиотики, произведенные по технологии Солютаб, не содержат глютен и глюкозу, что позволяет применять их без риска у лиц с нарушениями углеводного и белкового обмена.

Флемоксин Солютаб® обычно хорошо переносится. Нежелательные реакции при его назначении наблюдаются реже, чем при применении других β-лактамов АБП. Наиболее частые побочные

Таблица 4. Терапия больных нетяжелой НП с сопутствующими заболеваниями и/или анамнезом лечения АБП ≥ 2 дня за последние 3 мес (2 группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование и частота исследований	АБП (все препараты назначаются внутрь)
4-5 раз	1. Общий анализ крови – 2 раза 2. Рентгенография (крупнокадровая флюорография) грудной клетки в 2 проекциях – 2 раза Исследования проводятся на 1-3-й и 14-18-й день заболевания (с момента обращения к врачу)	Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут или 1000-2000 мг 2 р/сут + макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам 1000 мг 3 р/сут или 2000 мг 2 р/сут + макролид внутрь Левифлоксацин 500 мг/сут Моксифлоксацин 400 мг/сут Гемифлоксацин 400 мг/сут

явления – диспептические нарушения (диарея, тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт, анорексия), которые исключительно редко требуют отмены лечения. Гепатотоксических реакций при применении указанного препарата достоверно не выявлено.

Таким образом, низкая частота нежелательных явлений при терапии препаратом Флемоксин Солютаб® позволяет использовать его даже при длительных курсах (14-21 день).

Выводы

Выбор стартового АБП осуществляют эмпирически с учетом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к антимикробным средствам. При этом всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом.

Учитывая низкий уровень устойчивости причинных патогенов (0,4%), сохраняющийся на протяжении последних 10 лет, а также фармакологические особенности, амоксициллин сохраняет свою актуальность как препарат первого ряда при терапии нетяжелых пневмококковых инфекций.

Большое удобство обеспечивает лекарственная форма амоксициллина в виде диспергируемой таблетки, изготовленной по технологии Солютаб (Флемоксин Солютаб®). Эта форма характеризуется высокой биодоступностью, оптимальным профилем безопасности, минимальным риском клинических неудач, снижением затрат на лечение и существенным улучшением комплаенса.

Флемоксин Солютаб® активен в отношении ключевых возбудителей (*S. pneumoniae*, в том числе пенициллинрезистентных, *S. pyogenes*, штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих β-лактамазы), имеет низкий уровень вторичной резистентности. В ряде контролируемых клинических исследований доказана его эффективность как препарата первого ряда при неосложненных инфекциях респираторного тракта. Данный АБП характеризуется хорошим профилем безопасности, удобством приема и оптимальным соотношением «цена/эффективность».

Список литературы находится в редакции.