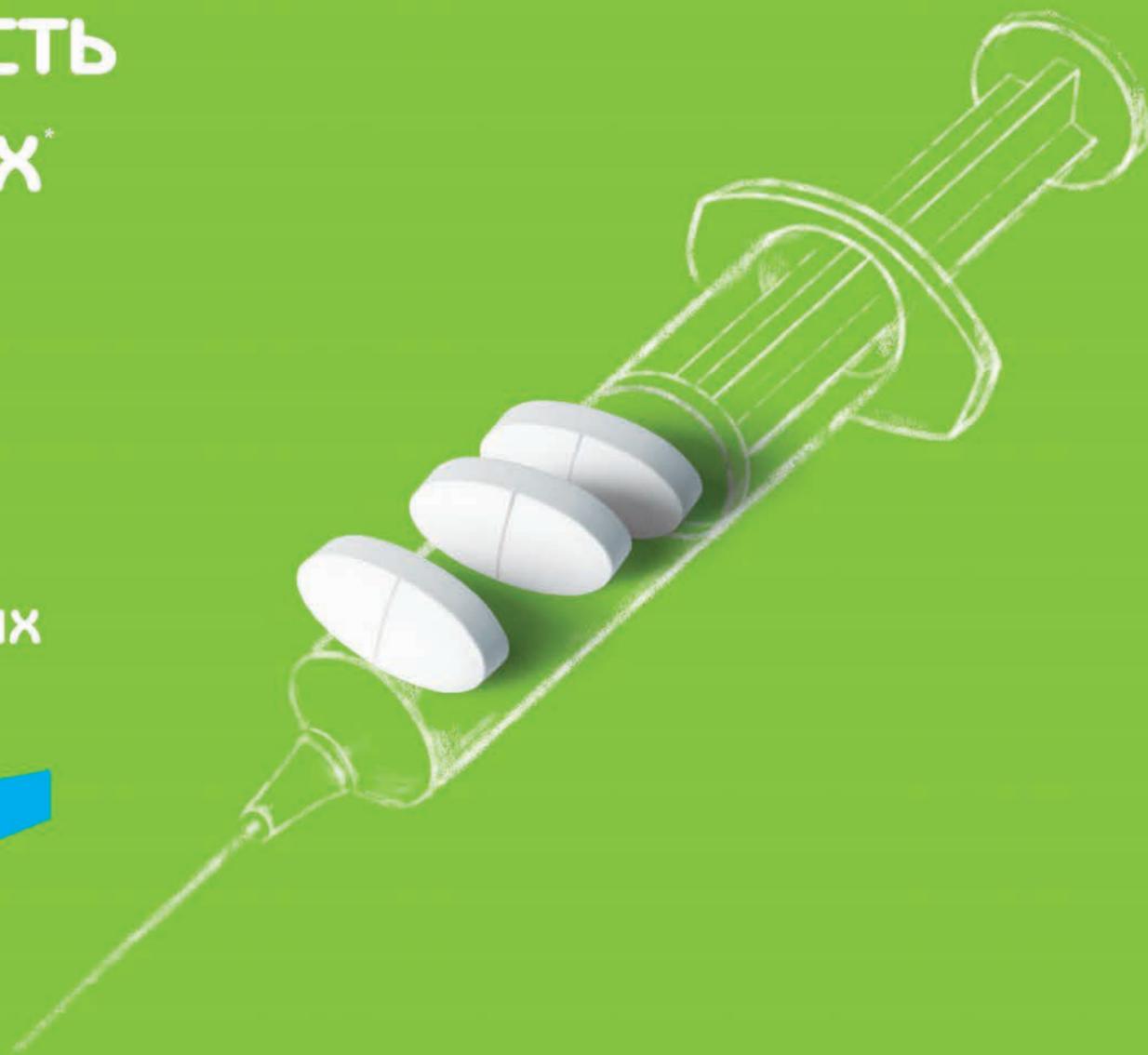


# Ін'єкційна ефективність в таблетках\*

при респіраторних інфекціях



 **astellas**

## Флемоклав Солютаб®

амоксцилін/клавуланова кислота

Самий швидкий клінічний ефект серед захищених амінопеніцилінів<sup>1</sup>

Кращий захист амоксциліна клавулановою кислотою<sup>2</sup>



\* Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача №6, 2014 г., стр 4-6  
1. Карпов О.И. и соавт. Детские инфекции. 2006, №3, стр. 52-56  
2. Sourgens H. Et al. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 39(2): 75-82

Флемоклав Солютаб 125/31,25мг - UA/4458/01/01 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 250/62,5мг - UA/4458/01/02 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 500/125мг - UA/4458/01/03 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 875/125 - UA/4458/01/04 від 25.01.2013

**Коротка інформація про лікарський засіб ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®.** **Склад:** діючі речовини: амоксицилін, клавуланова кислота; 1 таблетка 125/31,25 містить 125 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 31,25 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 250/62,5 містить 250 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 62,5 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 500/125 містить 500 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 875/125 містить 875 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, таких як: підтверджений гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніциліни, наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших бета-лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів), наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату (див.розділ «Побічні реакції»). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Дослідження на тваринах не показують прямих чи непрямих шкідливих дій на вагітність, розвиток ембріона/плода чи постнатальний розвиток. Обмежені дані застосування амоксициліну/клавуланової кислоти під час вагітності не виявляли підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку. В ході одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти може бути пов'язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час вагітності, за винятком необхідності застосування у випадках, які оцінює лікар. **Період годування груддю.** Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Препарат у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих та дітей з масою тіла  $\geq 40$  кг Флемоклав Солютаб® 500/125 забезпечує добову дозу, яка становить 1500 мг амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти. Тривалість лікування визначається відповідно пацієнта на лікування. Деякі інфекції, (наприклад остеомиєліт) потребують лікування протягом тривалого часу. Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого. **Діти з масою тіла < 40 кг.** Від 20 мг/5 мг/кг/добу до 60 мг/15 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. Клінічні дані застосування амоксициліну/клавуланової кислоти із співвідношенням 4:1 у дітей віком до 2 років у дозі понад 40 мг/10 мг/кг маси тіла на добу відсутні. Лікарський засіб у даній лікарській формі можливо застосовувати дітям з масою тіла більше 9 кг із розрахунку добової дози 40 мг/10 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. **Пацієнти літнього віку.** Відсутня необхідність корекції дози. **Ниркова недостатність.** Доза визначається відповідно до рівня амоксициліну. Немає необхідності змінювати дозу пацієнту при кліренсі креатиніну  $> 30$  мл/хв. **Печінкова недостатність.** Застосовувати з обережністю і періодично контролювати функцію печінки **Спосіб застосування.** Флемоклав Солютаб® приймають всередину. Флемоклав Солютаб® призначають на початку прийому їжі, щоб зменшити диспепсичні симптоми та покращити всмоктування препарату. Таблетку ковтають цілою, запиваючи стаканом води, або розчиняють в невеликій кількості води. Для дітей з масою тіла < 40 кг рекомендовано розчинити в невеликій кількості води. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок. **Кровоносна та лімфатична системи:** рідко: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія; невідомо: оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. **Імунна система:** Невідомо: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. **Нервова система:** нечасто: запаморочення, головний біль, невідомо: оборотна гіперактивність і судороги. Судороги можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату. **Травний тракт:** дуже часто: діарея; часто: нудота, блювання (вищезазначені симптоми з боку травного тракту можна зменшити, якщо застосовувати препарат на початку прийому їжі); нечасто: порушення травлення, невідомо: антибіотикасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосатий язик. **Гепатобілярні реакції:** нечасто: помірно підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалось у хворих, які лікувались антибіотиками групи бета-лактамів, однак клінічне значення цього не встановлено; невідомо: гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникали при застосуванні інших пеніцилінів та цефалоспоринів (див. розділ «Особливості застосування»). **Шкіра та підшкірні тканини:** нечасто: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка; рідко: поліморфна еритема, невідомо: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустулоз. **Нирки та сечовидільна система:** невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України та знаходиться на сайті <http://www.driz.kiev.ua>. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

ТОВ «Астеллас Фарма»; м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 41; тел. +38 044 490 68 25, факс +38 044 490 6826

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.driz.kiev.ua>

UKR/FLV/012017/1/ LiteraDruk/01183

# Рациональная антибиотикотерапия в амбулаторной практике

**Антибиотикорезистентность рассматривается сегодня как глобальная медицинская проблема. Как заметил М. Спренгер, директор секретариата по устойчивости к антимикробным препаратам ВОЗ, «...мы сами резко ускоряем этот процесс, используя антибиотики слишком много и часто неправильно». Проблема устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам (АБП) оказалась в фокусе внимания участников и гостей научно-практической конференции с международным участием, состоявшейся 27-28 октября в Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев). Это мероприятие получило широкий резонанс в медицинском сообществе страны, поскольку обсуждаемые на конференции вопросы касались каждого специалиста любой отрасли медицины.**



Принципы рациональной антибиотикотерапии с позиций доказательной медицины представила в своем докладе профессор кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Ирина Гордеевна Палий.

— По данным ВОЗ, инфекции дыхательных путей (ИДП) занимают 3-е место в мире в структуре основных причин смертности. При этом ИДП — наиболее частый повод для назначения антибактериальных препаратов (АБП).

**В настоящее время большинство назначений АБП осуществляется амбулаторно. Поэтому нерациональная антибиотикотерапия (АБТ) может приводить к резистентности у патогенных микроорганизмов.**

В перечне ИДП лидирующие места занимают острые риновирусные инфекции (ОРВИ), бронхиты, внебольничная пневмония (ВП), хронический бронхит и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) в стадии обострения. Во всех случаях ИДП их возбудителями могут быть как вирусы, так и бактерии. Вирусы нарушают функционирование мукоцилиарного клиренса и способствуют колонизации дыхательных путей патогенной бактериальной флорой, среди которой преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

**Ретроспективный анализ терапии ИДП, проводимой на догоспитальном этапе, показал, что в 56% случаев назначение АБТ проводится без учета последних данных относительно чувствительности микроорганизмов, а в 79% — без их микробиологической идентификации. АБП назначаются без четких показаний (22%), в заниженных дозах, без информирования пациента о необходимости строго придерживаться кратности и длительности их приема (37%), а также в виде внутримышечных инъекций (16%). Следует отметить, что АБП не действуют на вирусы, не снижают температуру тела и не предупреждают развитие бактериальных осложнений. Поэтому назначение АБП для достижения указанных целей не является патогенетически оправданным.**

Для эмпирического назначения системной АБТ при ОРВИ (без видимого бактериального очага и до установления диагноза) существуют определенные показания, свидетельствующие о развитии бактериальной инфекции: гипертермия  $\geq 38^\circ\text{C}$  более трех суток; одышка без обструктивных проявлений; наличие лейкоцитоза периферической крови  $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ .

При острых неосложненных бронхитах АБТ не рекомендована, однако при наличии признаков бактериального поражения бронхов (выделение гнойной мокроты, одышка, интоксикация, гипертермия  $\geq 38^\circ\text{C}$  более трех суток) терапия АБП становится необходимой.

Внебольничная пневмония (ВП) по своей клинической значимости занимает особое место в амбулаторной практике. На сегодняшний день частота наступления летального исхода вследствие развития ВП превышает таковую по причине таких инфекционных заболеваний, как СПИД, туберкулез, менингит и эндокардит (Armstrong GL et al., 1999). Рутинная микробиологическая диагностика ВП недостаточно информативна из-за недостаточной чувствительности лабораторных методов бактериального исследования и не оказывает существенного влияния на выбор АБП; в 25-60% случаев возникновения ВП этиологию патогена установить не удается. Поэтому ни уровень, ни длительность, ни точность диагностического исследования не должны быть причиной задержки начала АБТ при данной патологии.

Для эмпирической АБТ при ВП применяют три основные группы антибиотиков ( $\beta$ -лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны), которые по клинической и микробиологической эффективности считаются равноценными. Поэтому в клинической практике в каждом конкретном случае при выборе АБП принято руководствоваться существующими рекомендациями.

**Пациентов с ВП дифференцируют на 2 клинические группы в соответствии с вариантом течения заболевания, наличием коморбидной патологии, спектром предполагаемых патогенов и анамнезом лечения АБП в течение последних трех месяцев.**

Так, считается, что возбудителями пневмонии у пациентов 1-й группы (с нетяжелым течением болезни без сопутствующей патологии и не получавшим АБТ последние 3 мес) могут быть респираторные вирусы в комбинации со *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *H. influenzae*. Таким больным рекомендован пероральный прием АБ. В этом случае препаратами выбора являются пероральные формы амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой или цефуроксима аксетил. При необходимости в качестве альтернативного препарата к  $\beta$ -лактамам добавляют макролиды или переходят на монотерапию фторхинолонами III-IV поколений. Ко 2-й клинической группе относят пациентов с нетяжелым течением ВП, отягощенной сопутствующей патологией, и/или принимавших АБП последние 3 мес. Возбудителями ВП в данном случае считаются респираторные вирусы в комбинации с условно-патогенной и патогенной флорой (*Enterobacteriaceae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Для АБТ препаратами выбора являются пероральные формы амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой или цефуроксима аксетил. При необходимости в качестве альтернативного препарата к  $\beta$ -лактамам добавляют макролиды или переходят на монотерапию фторхинолонами III-IV поколений.

Исследования ХОЗЛ в стадии обострения показали, что не менее чем у 50% больных в нижних дыхательных путях выявляют бактерии в высоких концентрациях; степень бактериальной колонизации в острой стадии ХОЗЛ возрастает; обострения связаны с появлением новых для пациента штаммов бактерий. При этом чаще всего выявляют *H. influenzae* (30-59%), *S. pneumoniae* (15-25%), *M. catarrhalis* (3-22%). Показанием к назначению АБП пациентам с обострениями ХОЗЛ служит выделение гнойной мокроты (чувствительность 94,4%, специфичность 77%), что позволяет сделать заключение о значительной микробной нагрузке (Stockley et al., 2001). Для АБТ также используют 3 основные группы АБП:  $\beta$ -лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны.

Учитывая, что основным возбудителем при обострениях ХОЗЛ считается *H. influenzae*, препаратами выбора являются амоксициллин или цефалоспорины II (цефуроксим) и III поколения. Исследования чувствительности основных возбудителей ХОЗЛ к цефалоспорином выявили, что к цефиксиму чувствительны 100% штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а его минимальная подавляющая концентрация (МПК<sub>90</sub>) по отношению к *H. influenzae* в 30 раз ниже в сравнении с таковой цефуроксима (Block S.L. et al., 2007). У 81% пациентов после терапии обострения ХОЗЛ с применением цефиксима (Супракс® Солютаб®) на протяжении 6 мес после проведенного лечения отсутствовали признаки обострения ХОЗЛ (Гучев И. и соавт., 2013). У цефиксима наиболее длительный период полувыведения (3-4 ч) среди вышеуказанных пероральных цефалоспоринов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки, обеспечивая таким образом высокий комплаенс пациентов.

Во всех случаях терапии ИДП антибиотиками проблема резистентности возбудителей к АБП во многом остается нерешенной. Тем не менее, по данным многоцентровых исследований ПеГАС I, II, III (1999-2009), установлено, что амоксициллин сохраняет высокую эффективность по отношению к *S. pneumoniae* — основному возбудителю внебольничных инфекций. Уровень резистентности

данного патогена к амоксициллину составляет около 1%, оставаясь стабильным на протяжении 10 лет. Устойчивость продуцирующих  $\beta$ -лактамазы штаммов *H. influenzae* к амоксициллину для перорального приема (Флемоксин Солютаб®) не превышает 5%, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения респираторных инфекций, включая острый бронхит. В 2011-2013 гг. в Украине также проводилось исследование по изучению резистентности *S. pneumoniae*, *H. influenzae* к антибактериальным препаратам (Фещенко Ю.И. и соавт. Antimicrob Chemother 2016; 71 Suppl 1: i63-i69).

Наибольшую клиническую и микробиологическую эффективность показал амоксициллин/клавуланат, к которому оказались чувствительны практически все штаммы пневмококка. Учитывая тот факт, что пневмококк не вырабатывает  $\beta$ -лактамазы, амоксициллин является эффективным антибиотиком в отношении этого возбудителя, обеспечивает быстрое всасывание и достижение в крови концентрации амоксициллина, сопоставимой с его парентеральным введением.

Эксперты ВОЗ (2014) рекомендуют амоксициллин в виде диспергируемых таблеток как препарат 1-й линии для лечения пневмонии в амбулаторных условиях. По данным W.R. Cortvriendt и соавт. (1987), амоксициллин в форме диспергируемых таблеток — Флемоксин Солютаб®.

При подозрении на атипичную пневмонию (вызванную *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*), в случае непереносимости или неэффективности лечения  $\beta$ -лактамами препаратами выбора являются макролиды. При этом предпочтение отдают макролидам с наибольшей доказательной базой в лечении ВП, улучшенными фармакологическими свойствами, благоприятным профилем безопасности и наименьшим количеством лекарственных взаимодействий. По данным исследований ПеГАС I, II, III (1999-2009), среди макролидов максимальной активностью по отношению к *S. pneumoniae* обладает джозамицин (Вильпрафен Солютаб®).

Относительно развития устойчивости возбудителей ИДП к макролидам установлено, что одним из основных механизмов приобретения резистентности является активное выведение этих АБП транспортными системами микробной клетки (эффлюкс). Также существуют данные, что резистентность к азитромицину развивается вследствие длительного периода его полувыведения в плазме (68 ч). Длительно сохраняющиеся субингибирующие концентрации МПК азитромицина способствуют приобретению ими устойчивости к этому препарату.

Анализ безопасности применения основных групп АБП для терапии ИДП показал, что некоторые макролиды могут обладать кардиотоксичностью. Так, установлено, что на фоне стандартного 5-дневного курса азитромицина риск появления острой кардиоваскулярной недостаточности в 2,8 раза выше по сравнению с таковым у пациентов, не принимавших антибиотики. Это объясняет примерно 42 дополнительных случая внезапной смерти на 1 млн назначений азитромицина (Ray W.A. et al., 2012). Также опубликованы данные более чем двухлетних наблюдений госпитализированных пациентов со стабильной стенокардией, у которых терапия кларитромицином ассоциировалась с достоверным повышением риска внезапной коронарной смерти на 30% (Winkel P. et al., 2011). Результаты многоцентрового исследования амбулаторного применения основных групп антибиотиков ( $\beta$ -лактамы, макролиды и фторхинолоны) для лечения острых респираторных инфекций показали, что наибольшую вероятность развития серьезных нежелательных эффектов имеют фторхинолоны (Mergopol S. et al., 2013). Среди специалистов существует мнение, что данную группу АБП следует резервировать для лечения туберкулеза.

При назначении АБ для лечения ИДП нельзя не учитывать и субъективные факторы, влияющие на применение клинических рекомендаций в амбулаторной практике. Метаанализ исследований приверженности клиническим рекомендациям (2000-2006 гг.) выявил различные ее уровни со стороны врачей (56-81%). При этом индикатором с наиболее высоким уровнем приверженности была достаточная доказательная база по АБП.

**Таким образом, можно сделать вывод, что при назначении рациональной АБТ врач в каждой ситуации должен учитывать актуальные клинические рекомендации для каждого конкретного пациента. Подобная стратегия позволяет добиться эффективности АБТ и снизить риски, связанные как с появлением побочных явлений, так и с развитием микробной резистентности к антибиотикам.**

Подготовила **Наталья Позднякова**