

И.А.Гучев¹, Р.С.Козлов²

Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование

1 – терапевтическое отделение ФГУ "421 военный госпиталь Московского военного округа" МО РФ, г. Смоленск;

2 – Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Росздрава, г. Смоленск

I.A. Guchev, R.S. Kozlov

Safety and efficacy of different drug forms of amoxicillin / clavulanic acid in treatment of lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial

Summary

Amoxicillin/clavulanic acid (ACA) is one of the drugs of choice for treatment of lower respiratory tract infections (LRTI) in adults. One of the serious disadvantages of ACA is relatively high rate of gastrointestinal adverse events (AE). A new form of ACA, which is dispersible tablets Solutab, could potentially reduce the rate of AE because of more rapid and predictable absorption of clavulanic acid from intestine and improve clinical outcomes due to higher adherence to treatment. This trial was aimed to compare AE rate and clinical efficacy of the new dispersible ACA form Solutab with those of traditional ACA tabs in adult patients with non-severe LRTI. The treatment regimen comprised 500/125 mg t.i.d. during 5 to 12 days. This was an open, prospective randomized trial performed at 4 clinical centres. Adults with clinically and radiologically detected non-severe community-acquired pneumonia or I or II types COPD exacerbations with purulent sputum received dispersible ACA tablets (the 1st group) or traditional coated tabs of ACA (the 2nd group) in a random proportion of 1 : 1. Clinical efficacy was evaluated with clinical signs, physical symptoms, additional laboratory and instrumental testing. The safety was assessed based on the patient's complaints and results of physical and laboratory examination in visits 2 (Day 3 or 4), 3 (Day 5 to 12), and 4 (Day 30 to 40 after taking the first dose of the drug). The trial involved 200 patients, the mean age, 32.7 ± 18.7 and 33.3 ± 18.6 yrs in the 1st and the 2nd groups, respectively. The groups were similar for history, severity, and clinical course of the disease. Clinical efficacy was 96.9 % in both groups in visit 3, 95.9 % and 96.9 % in the 1st and the 2nd group, respectively, in visit 4. The mean duration of antibacterial therapy was 7.1 ± 1.5 days in the 1st group and 7.2 ± 1.4 days in the 2nd group. AE were reported in 15 % and 31 % of the patients, respectively ($p = 0.01$). Gastrointestinal AE predominated in both the groups but the rate of diarrhea was lower in patients receiving dispersible ACA: 6 % vs. 17 % in the 2nd group ($p = 0.027$). Therefore, the new dispersible drug form of ACA has better safety profile in adult patients with non-severe LRTI compared to traditional ACA that was demonstrated by reduction in the AE, mainly diarrhea, rate. Both drug forms showed equally high clinical efficacy.

Резюме

Амоксициллин / клавулановая кислота (АМК) – один из препаратов выбора в лечении инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у взрослых. Одной из существенных проблем использования АМК в клинической практике является сравнительно высокая частота нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Применение новой лекарственной формы (ЛФ) АМК – диспергируемых таблеток Солутаб за счет более быстрой и предсказуемой абсорбции клавулановой кислоты из кишечника потенциально может способствовать снижению частоты нежелательных реакций (НР) и улучшению клинических исходов лечения в связи с более высокой приверженностью проводимой терапии. Цель исследования – сравнить частоту НР и клиническую эффективность новой ЛФ АМК и обычного таблетированного АМК у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП, назначаемых внутрь в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней. Открытое проспективное рандомизированное исследование, выполненное на базе 4 лечебных учреждений. Взрослые пациенты с клинически и рентгенологически подтвержденной нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) или обострением ХОБЛ I типа или II типа с наличием гнойной мокроты получали диспергируемые таблетки АМК (1-я группа) или АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой (2-я группа) в соотношении 1: 1. Клиническая эффективность оценивалась на основании динамики клинических симптомов, данных физического обследования, дополнительных лабораторных и инструментальных методов; безопасность – на основании жалоб, данных физического и лабораторного обследования, полученных во время 2-го (3–4-й дни), 3-го (5–12-й дни) и 4-го (30–40-й дни с момента приема первой дозы исследуемого препарата) визитов. В исследовании участвовали 200 пациентов, средний возраст которых составил $32,7 \pm 18,7$ и $33,3 \pm 18,6$ года в 1-й и 2-й группах соответственно. Пациенты в группах были сопоставимы по анамнестическим данным, тяжести и характеру течения заболевания. Клиническая эффективность среди пациентов, подлежащих клинической оценке, составила во время 3-го визита 96,9 %, 4-го визита – 95,9 % и 96,9 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Средняя длительность антибактериальной терапии в 1-й группе составила $7,1 \pm 1,5$ суток, во 2-й группе – $7,2 \pm 1,4$ суток. НР регистрировались у 15 и 31 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,01$). В структуре НР в обеих группах преобладали патологические изменения со стороны ЖКТ. В группе пациентов, получавших диспергируемые таблетки АМК, выявлена меньшая частота развития такой НР, как диарея: 6 % vs. 17 % в группе контроля ($p = 0,027$). Новая лекарственная форма АМК диспергируемые таблетки у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП характеризовалась несколько лучшим профилем безопасности по сравнению с обычным АМК, что проявлялось уменьшением частоты встречаемости НР, особенно диареи. Оба препарата продемонстрировали высокую эквивалентную клиническую эффективность.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), преимущественно внебольничная пневмония (ВП) и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обуславливают высокий уровень заболеваемости и смертности от инфекций в развитых странах.

Основу терапии нетяжелой ВП и большинства инфекционных обострений ХОБЛ составляют антибактериальные препараты (АП), выбор которых определяется структурой потенциальных возбудителей и уровнем их вторичной антибиотикорезистентности в конкретном регионе. Известно, что при ИНДП у взрослых наибольшее значение в этиологической структуре отводится *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*; при наличии определенных факторов риска (пожилой возраст, хронические сопутствующие заболевания, перенесенный грипп и др.) также могут выявляться грамотрицательные и энтеробактерии и *Staphylococcus aureus*. У пациентов молодого возраста до 10–30 % в структуре возбудителей ВП приходится на так называемые "атипичные" микроорганизмы – *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

В качестве препаратов выбора при нетяжелых ИНДП у взрослых многие современные руководства рассматривают аминопенициллины, в том числе защищенные ингибиторами β -лактамаз (ИЗА) [1–16]. Наиболее изученный препарат из группы ИЗА – комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (АМК) – на сегодняшний день чаще всего применяется в амбулаторной практике у взрослых. Однако общеизвестной проблемой при использовании АМК является переносимость. Так, по данным клинических исследований, частота нежелательных реакций (НР) при использовании АМК у взрослых варьировала от 13 до 56 % [17–21]. Чаще всего они ассоциировались с системой органов пищеварения; связанная с НР отмена препарата регистрировалась в 4–9 % случаев [17–19, 22–24].

Известно, что частота развития НР при приеме АМК зависит от содержания в препарате клавулановой кислоты. Кроме того, при пероральном приеме на переносимость могут оказывать влияние фармакокинетические параметры, в частности скорость и степень абсорбции клавуланата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В связи с этим одним из возможных путей повышения переносимости АМК может быть разработка лекарственных форм (ЛФ), обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов из ЖКТ. Как показало исследование здоровых добровольцев, при приеме новой ЛФ АМК – диспергируемых таблеток Солютаб – отмечалась меньшая вариабельность всасывания клавулановой кислоты по сравнению с традиционной используемой ЛФ (таблетки, покрытые оболочкой) [25]. Лучшая переносимость данной формы АМК по сравнению с оригинальным препаратом у детей и взрослых с острым риносинуситом была также продемонстрирована в клинических исследованиях *О.И. Карпова и др.* [26, 27].

Цели исследования: первичная – сравнить частоту НР при использовании диспергируемых таблеток

АМК и таблеток АМК, покрытых оболочкой, при назначении внутрь в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней взрослым пациентам с нетяжелыми ИНДП; вторичная – сравнить клиническую эффективность указанных режимов терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование выполнено в период с февраля 2006 г. по ноябрь 2007 г. на базе 4 многопрофильных стационаров (3 – в г. Смоленске и 1 – в г. Вологде). Пациенты, соответствующие критериям включения, согласно схеме рандомизации (1 : 1) получали исследуемый препарат – диспергируемые таблетки АМК (1-я группа) в дозе 500 / 125 мг 3 раза в сутки перед приемом пищи либо таблетку целиком, либо растворяя ее в 100 мл воды, – или препарат сравнения – АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой (2-я группа), в дозе 500 / 125 мг 3 раза в сутки перед приемом пищи.

Планируемая длительность антибактериальной терапии (АТ) составляла 5–12 суток при обострениях ХОБЛ и 7–12 суток при ВП. В последнем случае условием отмены препарата являлось клиническое улучшение и стойкий афебрилитет ($\leq 37^\circ\text{C}$) длительностью ≥ 3 суток. Все пациенты в период АТ и в течение не менее 5 суток после ее окончания наблюдались в стационаре. Дополнительная лекарственная терапия при необходимости включала N-ацетилцистеин, ингаляции β_2 -агонистов короткого действия, преднизолон внутрь в дозе 30 мг в сутки в течение 7–10 суток (при обострениях ХОБЛ). В связи с использованием стандартных методов лечения и обследования разрешение этического комитета не требовалось.

Пациенты

В исследовании участвовали пациенты ≥ 18 лет, соответствующие следующим критериям: 1) клинически и рентгенологически подтвержденная ВП; 2) анамнестически и клинически подтвержденное обострение ХОБЛ I типа или II типа при наличии гнойной мокроты (по *N.R. Anthonisen et al.* [28]). Критериями исключения являлись: случаи ВП и обострений ХОБЛ, требующие парентеральной АТ, наличие факторов риска инфицирования неферментирующими грамотрицательными бактериями (например, бронхоэктазы, муковисцидоз, объем форсированного выдоха за 1-ю с вне обострения $< 35\%$ у пациентов с ХОБЛ); наличие инфекции другой локализации, способной повлиять на естественное течение заболевания и оценку исхода лечения; гнойные осложнения ВП (эмпиема, абсцесс); хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность с клубочковой фильтрацией < 30 мл/мин, злокачественные новообразования, прием цитостатиков, системных кортикостероидов в дозе > 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон;

беременность и кормление грудью; аллергические реакции, желтуха или дисфункция печени в ответ на прием амоксициллина / клавулановой кислоты, аллергические реакции немедленного типа на β -лактамы антибиотики в анамнезе.

Оценка эффективности и безопасности

Были определены следующие контрольные точки для оценки исследуемых параметров. В 0-й день (1-й визит) проводился скрининг (≤ 12 ч до начала АТ). По окончании 1-го визита пациент, прошедший скрининг, получал первую дозу исследуемого препарата. Во время 2-го визита (3-4-й дни) выполнялась первичная оценка эффективности АТ. Третий визит (5-12-й дни) соответствовал приему последней дозы исследуемого препарата. На 30-40-й дни предпринимали 4-й визит с целью контрольного наблюдения.

Клиническая эффективность оценивалась во время 3-го и 4-го визитов. Клинической оценке подлежали пациенты, завершившие участие в исследовании согласно протоколу (в том числе преждевременно прекратившие прием исследуемого препарата в связи с клинической неэффективностью). Состояние расценивалось как выздоровление в случае значительного улучшения или полного разрешения симптомов и признаков ВП или обострений ХОБЛ, а также положительной динамики рентгенологических признаков ВП; при этом пациент не нуждался в продолжении АТ. Отсутствие эффекта констатировалось при усугублении симптомов ВП или обострений ХОБЛ, и / или развитии осложнений, и / или прогрессировании рентгенологических признаков ВП; при этом больному требовалась дополнительная АТ. Рецидив ИНДП во время 4-го визита регистрировался в случае повторного появления или ухудшения клинических симптомов ВП или обострений ХОБЛ у пациентов, состояние которых при 3-м визите расценивалось как выздоровление.

Частота НР оценивалась на основании жалоб, данных физического и лабораторного обследования (общеклинический и биохимический анализ крови во время 1, 3 и 4-го визитов при наличии значимых изменений при 3-м визите). НР регистрировались ежедневно с момента начала АТ и по 4-й визит включительно. Оценке безопасности подлежали все пациенты, участвовавшие в исследовании и принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата. К НР относили любые клинические симптомы или отклонения лабораторных параметров, которые, по мнению исследователя, были, возможно, связаны с исследуемым препаратом.

Статистический анализ

Описательная статистика, включающая частоты и проценты для качественных показателей, минимальное (Мин), максимальное значение (Макс), среднее арифметическое (Среднее), стандартное отклонение (СО), и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для количественных показателей, применялась ко всем регистрируемым показателям. Про-

верка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Количественные признаки, удовлетворяющие условиям нормального распределения и равенству дисперсий, сравнивали посредством *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера.

Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.02 для *Windows XP*). Различия в показателях и исходах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические характеристики пациентов

Всего в ходе исследования было рандомизировано 200 пациентов, по 100 в 1-й и 2-й группах соответственно. Характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Основную массу составили ранее здоровые лица молодого возраста с диагнозом ВП. Пациенты достоверно не различались по основным демографическим показателям, анамнестическим данным и течению заболевания.

Характеристика основных клинических симптомов и признаков ИНДП на момент включения в исследование представлена в табл. 2. Достоверных различий между группами не было, за исключением объема легочного поражения при ВП. Инфильтрация в 3 и более сегментах чаще встречалась в 1-й группе ($p < 0,001$).

Клиническая эффективность терапии исследуемыми препаратами оказалась сравнимой в группах в течение 3-го и 4-го визита (табл. 3).

Таблица 1
Демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИНДП

Характеристика	1-я группа	2-я группа
<i>n</i> (всего) / из них пациентов с ВП	100 / 81	100 / 75
Средний возраст, лет; СО	32,7; 18,7	33,3; 18,6
Возрастной диапазон:	18,0–82,2	18,0–81,3
возраст пациентов с ВП	26,9; 15,5	26,3; 14,4
возраст пациентов с обострениями ХОБЛ	57,2; 9,2	54,5; 12,7
Индекс массы тела [95%-ный ДИ]	29,5 [27,2–31,7]	29,7 [27,9–31,5]
Неэффективная предшествующая АТ, %	23	24
Острое начало заболевания при ВП, %	89	90
Симптомы предшествующего острого респираторного заболевания при ВП, %	20	22

Таблица 2
Основные клинические характеристики пациентов с ИНДП до включения в исследование

Симптом / признак	1-я группа (n = 100), %	2-я группа (n = 100), %
ВП		
Кашель	98	98
Гнойная мокрота	39	38
Озноб	47	47
Плевродиния	26	17
Одышка	23	15
Мелкопузырчатые влажные хрипы	65	63
Температура > 38 °С	49	38
Лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$	65	54
1 пораженный сегмент	55	48
2 пораженных сегмента	14	43
≥ 3 пораженных сегмента	31	9
Обострения ХОБЛ		
Обострение ХОБЛ I типа	26 % (5 / 19)	24 % (6 / 25)
Обострение ХОБЛ II типа с гнойной мокротой	37 % (7 / 19)	44 % (11 / 25)

Таблица 3
Клиническая эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при ИНДП у взрослых

Препарат	Диагноз	Клиническая эффективность	
		3-й визит	4-й визит
1-я группа	ВП	96,2 % (76 / 79)	96 % (76 / 79)
	Обострения ХОБЛ	100 % (18 / 18)	94,4 % (17 / 18)
	Всего	96,9 % (94 / 97)	95,9 % (93 / 97)
2-я группа	ВП	95,9 % (70 / 73)	95 % (70 / 73)
	Обострения ХОБЛ	100 % (23 / 23)	100 % (23 / 23)
	Всего	96,9 % (93 / 96)	96,9 % (93 / 96)

Клиническая эффективность

Из анализа эффективности были исключены 7 пациентов. Один пациент в 1-й группе выбыл из исследования на 4 суток АТ в связи с переводом в другое лечебно-профилактическое учреждение, несмотря на положительную динамику в течении ВП и отсутствие НР; 2 пациента (1 – с ВП и 1 – с обострением ХОБЛ) досрочно прекратили прием исследуемого

препарата вследствие развития НР. Во 2-й группе 4 пациента преждевременно прекратили АТ по причине развития НР (по 2 в подгруппах ВП и обострения ХОБЛ соответственно).

Длительность АТ представлена в табл. 4. Она составила $7,1 \pm 1,5$ и $7,2 \pm 1,4$ суток для 1-й и 2-й групп соответственно и достоверно не отличалась между группами при ВП. Пациентам с обострением ХОБЛ в 1-й группе потребовался более короткий курс АТ по сравнению со 2-й группой (табл. 4).

Безопасность

НР регистрировались у 15 и 31 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,01$). По количеству НР на 1 пациента и частоте НР, потребовавших отмены исследуемого препарата, достоверные различия получены не были (табл. 5).

Среди НР в обеих группах преобладали патологические изменения со стороны ЖКТ (табл. 6). Анализ частоты возникновения отдельных НР, представленных в табл. 6, выявил достоверное преобладание во 2-й группе такого симптома, как диарея. Новая форма АМК характеризовалась лучшей переносимостью как в общей группе, так и среди пациентов старше 40 лет (табл. 6).

Причиной преждевременной отмены исследуемого препарата в обеих группах являлись: диарея, регистрировавшаяся в 6 и в 17 случаях, и боли в животе, наблюдавшиеся одновременно с диареей, в 1 и 2 случаях в 1-й и 2-й группах соответственно. В остальных случаях НР характеризовались исследователями как легкие, не требующие отмены исследуемого препарата. По степени тяжести НР и исходам достоверные отличия в группах сравнения не отмечались. Серьезные НР выявлены не были. Клинически значимые изменения лабораторных параметров на фоне приема исследуемых препаратов не зарегистрированы.

Обсуждение

Максимально точное соответствие спектра активности АП этиологической структуре и его хорошая переносимость составляют основу эмпирической АТ нетяжелых ИНДП. Одним из факторов, определяющих выбор АП при ИНДП, является распространен-

Таблица 4
Длительность АТ при использовании различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

Группа	n	Среднее	СО	Мин	Макс	95%-ный ДИ
Внебольничная пневмония						
1-я группа	81	7,2	1,5	2,7	11,0	6,9–7,6
2-я группа	75	7,2	1,1	5,0	10,0	6,9–7,5
Обострение ХОБЛ						
1-я группа	19	5,9	1,0	5,0	7,0	4,9–7,0
2-я группа	25	6,8	2,5	1,7	11,0	5,2–8,4
Все (ВП + обострение ХОБЛ)						
1-я группа	100	7,1	1,5	2,7	11,0	6,8–7,5
2-я группа	100	7,2	1,4	1,7	11,0	6,8–7,5

Таблица 5
Частота НР при приеме различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

	1-я группа	2-я группа	p
Пациенты с ≥ 1 НР, %			
ВП	12	18	—*
обострения ХОБЛ	3	13	0,02
всего	15	31	0,01
Среднее количество НР на 1 пациента (с выявленными НР)			
ВП	1,8	1,7	—*
обострения ХОБЛ	1,7	1,7	—*
всего	1,8	1,7	—*
Частота отмены исследуемого препарата в связи с НР, %			
ВП	1	2	—*
обострения ХОБЛ	1	2	—*
всего	2	4	—*

Примечание: * – достоверные различия не получены.

Таблица 6
Структура НР при приеме различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

Симптом / признак	1-я группа, %	2-я группа, %	p
Диарея	6	17	0,027
Тошнота	5	6	—*
Рвота	1	2	—*
Боли в животе	3	8	—*
Вздутие живота	11	20	—*
Головная боль	1	0	—*
Всего НР,	27	53	< 0,001
в т. ч. у пациентов старше 40 лет	27, 10	53, 28	0,002

Примечание: * – достоверные различия не получены.

ность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. В настоящее время их доля в России составляет в среднем 8,1 %. В то же время клинически значимая устойчивость (МПК ≥ 2 мкг/мл) определяется только у 1,2 % штаммов [29] и с успехом преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина.

Ключевой проблемой АТ другого ведущего бактериального возбудителя ИНДП – *H. influenzae* является продукция β -лактамаз. Частота выделения подобных штаммов в России невысока [30], однако у определенных категорий пациентов (например, при тяжелом обострении ХОБЛ) она превышает 20 % [31, 32], что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Высокий уровень продукции β -лактамаз характерен для еще одного значимого возбудителя обострений ХОБЛ – *Moraxella catarrhalis* [31, 33–36], а также более редких возбудителей ИНДП – *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий.

Еще одним важным критерием выбора АП при ИНДП являются особенности фармакокинетики, определяющие способность препарата создавать в очаге инфекции концентрации, обеспечивающие эрадикацию потенциальных возбудителей [37]. Ее достижение четко коррелирует с благоприятным

клиническим исходом данного эпизода ИНДП, а также снижением частоты рецидивов и последующих обострений у пациентов с ХОБЛ [38–44]. Кроме того, эффективная эрадикация способствует снижению риска селекции и распространения устойчивых возбудителей [37, 45, 46].

Клинические данные и результаты фармакодинамических исследований показывают, что одним из наиболее эффективных АП при нетяжелых ИНДП у взрослых является АМК. В стандартной дозировке (500 / 125 мг 3 раза в сутки) препарат обеспечивает элиминацию большинства чувствительных бактериальных возбудителей ИНДП [47, 48], что способствует неизменно высокой клинической эффективности [19, 49, 50].

Высокая клиническая эффективность АМК подтверждается результатами нашего исследования. Так, во время контрольного визита клиническая эффективность как новой ЛФ препарата, так и препарата сравнения превысила 95 % и не различалась между группами. Эффективность препарата оказалась сопоставимой с данными, полученными в зарубежных клинических исследованиях, где использовались режимы терапии АМК с более высоким содержанием амоксициллина (875 / 125 мг 3 раза в сутки и 2000 / 125 мг 2 раза в сутки) [24], что объясняется относительно низким уровнем вторичной резистентности основных возбудителей, в первую очередь *S. pneumoniae*, к изучаемому препарату в РФ [29].

Следует отметить, что в обеих группах среди пациентов с ВП преобладали лица молодого возраста, среди которых существенная роль в этиологической структуре традиционно отводится "атипичным" возбудителям (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) [51, 52]. Высокая частота клинического успеха АМК у данной категории пациентов еще раз подтверждает тот факт, что наибольший "вклад" в исход при ИНДП вносят именно типичные бактериальные возбудители, а макролиды и респираторные фторхинолоны, несмотря на определенные преимущества по спектру активности, обеспечивают сопоставимую с АМК клиническую эффективность [24, 53–55].

К сожалению, группа пациентов с обострениями ХОБЛ в данном исследовании была немногочисленной. Кроме того, в ходе исследования изучалась только клиническая эффективность разных форм АМК в отношении текущего обострения, но не анализировалась микробиологическая эффективность и влияние препаратов на длительность безынфекционного интервала. В то же время необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов на фоне терапии отмечалось быстрое разрешение клинических симптомов обострения, и только в одном случае был выявлен ранний рецидив. Следует отметить, что в группе исследуемого препарата – диспергируемых таблеток АМК – пациентам потребовался более короткий курс АТ. Более быстрое разрешение клинических симптомов на фоне терапии АМК в форме диспергируемых таблеток в сравнении с оригинальным препаратом также наблюдалось в исследовании *О.И. Карпова и др.* у детей с острым риносинуситом [27].

Возможно, особенности фармакокинетики АМК в исследуемой ЛФ, в частности более быстрое и предсказуемое всасывание клавулановой кислоты, особенно значимы и коррелируют со скоростью клинического ответа у наиболее "чувствительных" категорий пациентов, к которым относятся дети и пожилые.

Помимо клинической и микробиологической эффективности ключевой характеристикой современного АП при нетяжелых инфекциях является благоприятный профиль безопасности, а также удобство приема, т. к. от этих параметров во многом зависит комплаентность к проводимой терапии [56, 57]. Высокая приверженность назначенному режиму АТ – это не только залог эффективности, но и важное условие снижения риска селекции антибиотико-резистентных возбудителей.

Известной проблемой АМК, особенно "ранних" ЛФ с высоким содержанием клавулановой кислоты является сравнительно высокая частота НР со стороны ЖКТ [17–21]. При этом частота их достоверно увеличивается у пациентов пожилого возраста при наличии хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, злокачественные новообразования, хронические болезни почек и воспалительные поражения кишечника) [58].

Как показывают результаты нашего исследования, на фоне приема АМК в форме диспергируемых таблеток НР регистрировались реже (15 % vs. 31 % для препарата сравнения), при этом достоверная разница была получена как в общей группе, так и у пациентов с оХОБЛ. При тенденции к меньшей частоте встречаемости большинства НР наиболее существенным преимуществом исследуемого препарата являлось достоверное сокращение риска развития диареи (с 17 % во 2-й группе до 6 % в 1-й группе).

Причиной улучшенной переносимости АМК в форме диспергируемых таблеток, выявленной в данном исследовании, а также ранее опубликованных работах [26, 27], может являться более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике, и, как следствие, меньшее раздражающее действие на слизистую ЖКТ.

Кроме того, низкая "остаточная" концентрация амоксициллина с клавуланатом при приеме АМК в форме диспергируемых таблеток, вероятно, меньше подавляет клостридиальную анаэробную микрофлору кишечника. Данные, полученные в последнее время, указывают на важную роль элиминации данной группы бактерий в развитии НР со стороны желудочно-кишечного тракта. В результате подавления микроорганизмов пищевые волокна и углеводы не ферментируются до молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот. Именно с осмотическим действием углеводов и недостаточным количеством требуемого для метаболизма кишечного эпителия *n*-бутирата связывают большинство не связанных с *Clostridium difficile* случаев антибиотико-ассоциированной диареи [59].

Следует отметить, что ни у одного из пациентов, участвовавших в исследовании, не были выявлены

клинически значимые изменения лабораторных параметров, а также случаи развития холестатического гепатита. Вероятно, это связано с преобладанием пациентов молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний. Кроме того, максимальная длительность приема препаратов в обеих группах не превышала 11 дней, составив в среднем 7 суток. НР, явившиеся причиной преждевременной отмены, чаще регистрировались в контрольной группе (4 % vs. 2 % в группе пациентов, принимавших диспергируемые таблетки АМК), однако достоверные различия по данному параметру получены не были.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма АМК – диспергируемые таблетки – при использовании в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП характеризуется несколько лучшим профилем безопасности по сравнению с АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней, что проявляется уменьшением частоты встречаемости НР, особенно диареи.

Обе формы АМК при приеме в указанном выше режиме у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП демонстрируют высокую и сопоставимую клиническую эффективность.

Литература

1. *Alfageme I., Aspa J., Bello S. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch. Bronconeumol. 2005; 41: 272–289.
2. *Bodmann K.F.* Current guidelines for the treatment of severe pneumonia and sepsis. Chemotherapy 2005; 51: 227–233.
3. *Синопальников А.И., Романовских А.Г., Козлов Р.С., Рачина С.А.* Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. (Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике). Рос. мед. вест. 2006; 12: 4–18.
4. *Lujan M., Gallego M., Rello J.* Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2006; 32: 971–980.
5. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9: 1162–1178.
6. *Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.
7. *Miyashita N., Matsushima T., Oka M. et al.* The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. Intern. Med. 2006; 45: 419–428.
8. *Schouten J.A., Prins J.M., Bonten M.J. et al.* Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. Neth. J. Med. 2005; 63: 323–335.
9. *Schouten J.A., Prins J.M., Bonten M. et al.* Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. VIII. Revised SWAB

- guidelines for antimicrobial therapy in adults with community-acquired pneumonia. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149: 2495–2500.
10. Prins J.M., Kullberg B.J., Gyssens I.C. National guidelines for the use of antibiotics in hospitalised adult patients: the SWAB guidelines revisited. *Neth. J. Med.* 2005; 63: 288–290.
 11. Hedlund J., Stralin K., Ortqvist A. et al. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37: 791–805.
 12. AFSSAPS guidelines for the antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20: 462–469.
 13. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.; 2006.
 14. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
 15. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007. Available at: www.goldcopd.org. Accessed March 1, 2008.
 16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology* 2005; 10: 9–17.
 17. Garau J., Twynholm M., Garcia-Mendez E. et al. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 826–836.
 18. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 2770–2774.
 19. Leophonte P., File T., Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir. Med.* 2004; 98: 708–720.
 20. Arrieta J.R., Galgano A.S., Sakano E. et al. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2007; 28: 78–82.
 21. Poirier R., Chardon H., Beraud A. et al. Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Rev. Pneumol. Clin.* 1997; 53: 325–331.
 22. File T.M. Jr., Lode H., Kurz H. et al. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 3323–3331.
 23. Neu H.C., Wilson A.P., Gruneberg R.N. Amoxicillin / clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J. Chemother.* 1993; 5: 67–93.
 24. Siquier B., Sanchez-Alvarez J., Garcia-Mendez E. et al. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 536–545.
 25. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
 26. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. *Клин. фармакол. и тер.* 2006; 15 (4): 1–4.
 27. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции* 2006; 3: 57–60.
 28. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
 29. Козлов П.С., Сивая О.В., Штынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 33–47.
 30. Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. *Антибиотики и химиотер.* 2004; 49: 14–20.
 31. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
 32. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7: 245–254.
 33. Esel D., Ay-Altintop Y., Yagmur G. et al. Evaluation of susceptibility patterns and BRO beta-lactamase types among clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 1023–1025.
 34. Beekmann S.E., Heilmann K.P., Richter S.S. et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002–2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 148–156.
 35. Deshpande L.M., Sader H.S., Fritsche T.R. et al. Contemporary prevalence of BRO beta-lactamases in *Moraxella catarrhalis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America, 1997 to 2004). *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 3775–3777.
 36. Zhanel G.G., Palatnick L., Nichol K.A. et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 1875–1881.
 37. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 31–40.

38. Look D.C., Chin C.L., Manzel L.J. et al. Modulation of airway inflammation by Haemophilus influenzae isolates associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 482–483.
39. Chin C.L., Manzel L.J., Lehman E.E. et al. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 85–91.
40. Murphy T.F., Brauer A.L., Schiffmacher A.T. et al. Persistent colonization by Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 266–272.
41. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax 2002; 57: 759–764.
42. White A.J., Gompertz S., Bayley D.L. et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. Thorax 2003; 58: 680–685.
43. Pechère J.C. Modelling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. Infect. Med. 1998; 15: 46–54.
44. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? Int. J. Infect. Dis. 2003; 7 (suppl. 1): S5–S12.
45. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D. et al. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17: 880–885.
46. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A. et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 129–140.
47. Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2007; 57(3, suppl.): 5S–12S.
48. Lowdin E., Cars O., Odenholt I. Pharmacodynamics of amoxicillin/clavulanic acid against Haemophilus influenzae in an in vitro kinetic model: a comparison of different dosage regimens including a pharmacokinetically enhanced formulation. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8: 646–653.
49. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2007; 29 (6): 1127–1137.
50. Aubier M., Aldons P.M., Leak A. et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. Respir. Med. 2002; 96: 862–871.
51. Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S. et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 1086–1093.
52. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A. et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for Streptococcus pneumoniae: an innovative approach to targeted therapy. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 1608–1616.
53. Maimon N., Nopmaneejumruslers C., Marras T.K. Antibacterial class not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2008. Jan 23 [Epub ahead of print]
54. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. Br. Med. J. 2005; 330 (7489): 456.
55. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Ann. Pharmacother. 2002; 36: 1938–1943.
56. Kardas P. Non-compliance—some myths, some facts. Čas Lek. Česk. 2004; 143: 556–559; discuss.: 560.
57. Kardas P. Patient non-compliance as a cause of treatment failure. Pol. Merkur. Lek. 2000; 9: 732–735.
58. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47 (1): 43–50.
59. Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 1203–1206.

Поступила 26.03.08

© Гучев И.А., Козлов Р.С., 2008

УДК 616.233/24-02+[615.33:615.45].015