

УДК 615.281.07

Маргарета Каплар-Вучевац

АМОКСИКЛАВ: АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

«ЛЕК», Загреб, Научный центр

КАПЛАР-ВУЧЕВАЦ МАРГАРЕТА родилась 17 августа 1949 года в Ждале, Республика Хорватия. Фармацевтическо-химический факультет в Загребе окончила в 1972 году. Курсы фармакологии посещала на Медицинском факультете в Загребе, где в 1984 году получила и ученую степень магистра.

На фирме «ЛЕК» работает с 1973 года в качестве исследователя-специалиста в области химиотерапии. У нее 30 опубликованных научных трудов. Занимается организацией и ведением круглых столов и симпозиумов в стране и за рубежом. Ею проводятся и клинические испытания антибиотиков до и после регистрации.



Несмотря на то, что бета-лактамные антибиотики (пенициллины и цефалоспорины) находятся в клинической практике дольше всех остальных, они к сегодняшнему дню остались наименее токсичными антибиотиками и, следовательно, самыми надежными для применения. Однако большим недостатком этих антибиотиков является развитие бактериальной устойчивости. Число штаммов, устойчивых к бета-лактамным антибиотикам, растет, особенно в последнее время, вследствие широкого и часто необоснованного применения антибиотиков. Чаще всего причиной устойчивости является энзиматическая деструкция антибиотиков посредством бета-лактамаз, которые гидролизуют бета-лактамное кольцо пенициллина. При этом образуется пенициллиновая кислота, которая не обладает антимикробным действием.

Уже в 1940 году, т. е. еще перед началом клинического применения пенициллина, была описана пенициллиназа из *E. coli*, а в 1944 году — пенициллиназа из *S. aureus*. В 1960 году открыли, что бета-лактамазы помещены на плазмид

дах. В 1970-х годах были открыты ТЕМ-энзимы в *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*, а в 1980 году открыли бета-лактамазы широкого спектра [1].

Сегодня общеизвестно, что бета-лактамазы продуцируются грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями (*Staphylococcus* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp. и др.). Несколько лет тому назад открыли, что даже стрептококки выделяют бета-лактамазы, хотя до того времени существовало противоположное мнение. Разумеется, сообщения о выделении бета-лактамаз отдельными штаммами бактерий увеличиваются год от года. Таким образом, например, процент *S. aureus*, устойчивых к пенициллину, возрос от 6 % в 1950 году до 80 % с лишним в 1978 году, что стало причиной отказа от применения пенициллина в лечении инфекций, вызванных стафилококками.

Самая известная классификация бета-лактамаз — классификация Ричмонда—Сайкса—Метью — приведена на рис. 1.

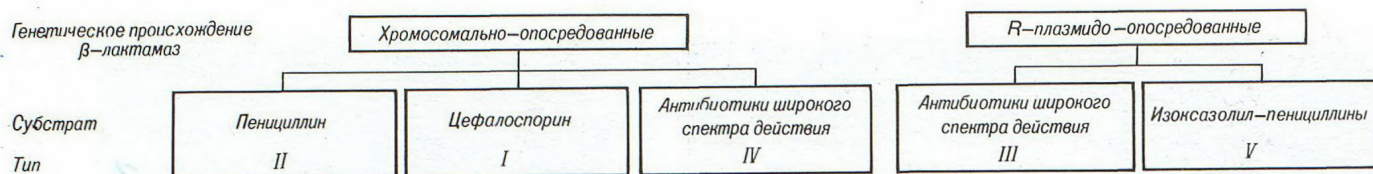


Рис. 1. Классификация бета-лактамаз по Ричмонду-Сайксу-Метью (1976)

Предположение о том, что некоторые бета-лактамные структуры способны ингибировать бета-лактамазы, появилось уже в 1956 году, а клиническое применение ингибиторов началось в 1976 году после открытия клавулановой кислоты [2]. Клавулановая кислота является продуктом метаболизма грибка *Streptomyces clavuligerus*. В 1976 году было открыто ее сильное ингибирующее воздействие на бета-лактамазы [3]. По структуре клавулановая кислота подобна самому амоксициллину, что показано на рис. 2.

Характеристика клавулановой кислоты:

- конкуритивный необратимый ингибитор бета-лактамаз,
- физико-химически совместима с амоксициллином,
- обладает большей склонностью к связыванию с энзимом в сравнении с антибиотиками,
- с энзимами образует стабильные, неактивные комплексы и предотвращает разложение амоксициллина,
- действует на бета-лактамазы типа 2, 3, 4 и 5, но не на тип 1,
- является стабильной в водном растворе,
- фармакокинетические характеристики сходны с характеристиками амоксициллина,
- аддитивная токсичность с аминокислотой незначительна,
- имеет мало побочных явлений.

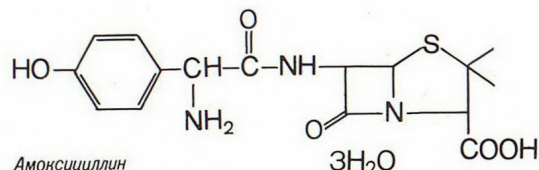
Клавулановую кислоту завод «Лек» (Любляна) синтезировал по собственному методу и зарегистрировал ее комбинацию с амоксициллином под

торговым названием Амоксиклав.

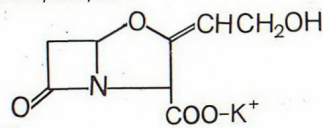
Амоксиклав является очень удобным лекарством для ежедневной клинической практики благодаря следующим его свойствам:

- традиционная надежность и нетоксичность пенициллина;
- спектр действия шире спектра амоксициллина, потому что охватывает и штаммы, которые продуцируют бета-лактамазы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Bacteroides* spp.),
- хорошая и быстрая пероральная резорбция,
- пища не препятствует поглощению,
- хорошо проникает в ткани, органы и жидкие среды,
- состав, pH среды и величина прививочного материала не оказывают существенного влияния на действие,
- имеет применение во всех возрастных группах,
- очень хорошо переносится.

Антибактериальная активность Амоксиклава в отношении штаммов, которые продуцируют бета-лактамазы и устойчивы к амоксициллину, является результатом бактерицидного действия амоксициллина, совмещенного с инактивацией бета-лактамаз (которые выделяют различные бактериальные виды) при содействии клавулановой кислоты. Из табл. 1 и 2 видно, что Амоксиклав



Амоксициллин
D-(-)- α -амино- p -гидрокси
бензилпенициллина тригидрат



Калий клавуланат
Калий Z-(3R,5R)-2- p -гидрокси
этиленклават-3-карбоксилат

Рис. 2. Структурные формулы амоксициллина и калиевой соли клавулановой кислоты

Таблица 1		
Активность комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты в отношении амоксициллинустойчивых штаммов бактерий		
Тип возбудителя	MIC (мг/мл)	
	амоксициллин	амоксициллин+клавулановая кислота
<i>Staphylococcus aureus</i>	256	1,0
<i>S. epidermidis</i>	256	2,0
<i>S. aureus</i> (MRSA)	256	16,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	64	0,5
<i>Branhamella catarrhalis</i>	16	0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	128	1,0
<i>Escherichia coli</i>	>256	8,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	>256	4,0
<i>Proteus vulgaris</i>	>256	2,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i>	>128	>128

Таблица 2

Сравнительная антибактериальная активность амоксициллина и его комбинации с клавулановой кислотой при нозокомиальных инфекциях, вызванных анаэробными возбудителями

Штамм	№ штамма	MIC ₉₀ (мг/мл)	
		амоксициллин + клавулановая кислота	амоксициллин
<i>Bacteroides fragilis</i>	64	2	128
Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	33	4	256
Непигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	16	1	32
Пигментированные <i>Bacteroides</i> spp.	10	0,5	16
<i>Fusobacterium</i> spp.	8	4	16
Anaerobic cocci	28	0,25	0,25
<i>Clostridium perfringens</i>	12	1	0,25
<i>Clostridium</i> spp.	10	16	256
<i>Propionibacterium</i> spp.	12	0,25	0,5

имеет значительно меньшие МИС, чем один амоксициллин, что подразумевает также хорошую клиническую эффективность в отношении многочисленных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий [4—5]. Наряду с этим надо подчеркнуть, что на минимальные ингибиторные концентрации различных штаммов состав и pH среды и число прививочных доз не оказывают существенного влияния.

Фармакокинетические свойства Амоксиклава схожи с кинетикой самого амоксициллина. На поглощение амоксициллина не влияют ни добавка клавулановой кислоты, ни пища, в том числе коровье молоко и антациды, содержащие алюминия гидрохлорид [5]. И амоксициллин, и клавулановая кислота достигают максималь-

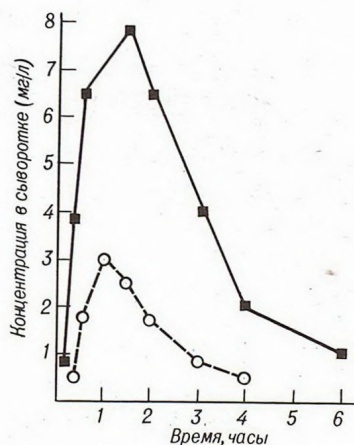


Рис. 3. Концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке

Кривая с квадратами — амоксициллин, с кружками — клавулановая кислота.

Таблица 3

Распределение больных по клиническому синдрому

Синдром	Применяемые препараты		
	Амо-ксиклав	амоксициллин	котримоксазол
Инфекции мочевыводящего тракта			
неосложненные острые	6	7	—
неосложненные повторяющиеся	24	13	14
осложненные острые	10	5	5
осложненные хронические	15	2	11
Асимптоматическая бактериурия	5	3	—
Всего	60	30	30

ных концентраций в сыворотке спустя 45 минут (рис. 3). Период полувыведения амоксициллина составляет 71 минуту, а клавулановой кислоты — около 1 часа [5].

Распределение амоксициллина и клавулановой кислоты в ткани и органы очень хорошо изучено. Доказано, что концентрации высоки в плазме, мокроте, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, легочной ткани, предстательной железе, спинномозговой жидкости, периаанальном абсцессе, жировых тканях и в других местах [5].

Главным способом выведения амоксициллина и клавулановой кислоты является выделение с мочой, меньшая часть выводится с калом, а также при дыхании.

Объем распределения и системная биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты не зависят от функции почек, а почечный и непочечный клиренс уменьшаются соответственно степени нарушения функции почек, т. е. имеет место кумуляция в плазме. Этим объясняется повышение других фармакокинетических параметров: поверхности под кривой поглощения и времени полувыведения [6]. Поэтому при более тяжелой степени нарушения функции почек (кли-

Таблица 4

Выделенные из мочи возбудители

Выделенные бактерии	Применяемые препараты		
	Амо-ксиклав	амоксициллин	котримоксазол
<i>E. coli</i>	31	14	14
<i>Proteus</i> spp.	13	5	7
<i>Klebsiella</i> spp.	3	4	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	—	5
<i>Staph.</i> (коагулаза отриц.)	—	2	—
<i>Enterobacter</i> spp.	1	—	—
<i>Streptococcus faecalis</i>	7	5	4
Всего	60	30	30

Таблица 5			
Результаты лечения инфекций мочевого тракта			
Результат	Применяемые препараты		
	Амоксиклав	амоксициллин	котримоксазол
Очень хороший	52 (86,7 %)	17 (57 %)	25 (83 %)
Хороший	1 (1,7 %)	5 (17 %)	1 (4 %)
Неудовлетворительный	7 (11,6 %)	8 (26 %)	4 (13 %)
Всего...	60 (100 %)	30 (100 %)	30 (100 %)

ренс креатинина под 30 мл/мин) снижают дозу или увеличивают интервал между дозами до 12 или 18 часов, а при анурии — до 48 часов и больше [6].

И амоксициллин, и клавулановая кислота хорошо диализируются благодаря небольшой молекулярной массе, низкому проценту связывания с белками плазмы (до 30 %) и низкому объему распределения. В диализной жидкости находится 23,5 % амоксициллина и 40 % клавулановой кислоты, вследствие чего больным, находящимся на гемодиализе, надо давать дополнительную дозу, а именно половину дозы в течение диализа и половину в конце диализа.

Клиническая эффективность Амоксиклава испытана у большого числа больных с различными болезнями, леченных как в стационаре, так и амбулаторно.

Клинические показания для применения Амоксиклава:

— инфекции верхних и нижних дыхательных путей,



Рис. 4. Бактериологический успех лечения (%)

— инфекции мочевых путей,
— гинекологические инфекции,
— инфекции кожи и мягких тканей,
— кишечные инфекции.

В нашей стране нами проведены три клинических испытания Амоксиклава у взрослых больных [7—9]. Из них два испытания проведены у больных с инфекциями мочевого тракта, а одно у больных с респираторными инфекциями.

Планы и протоколы клинического испытания Амоксиклава у больных с инфекциями мочевого тракта были одинаковыми в обеих клиниках (Люблина и Загреб), поэтому здесь также результаты будут представлены в объединенном виде. Испытания были открытыми и сравнительными, а лекарства для сравнения — амоксициллин (Люблина) и котримоксазол (Загреб). Всего было включено в исследование 120 больных с инфекциями мочевого тракта. Распределение больных по клиническому синдрому приведено в табл. 3, а возбудители в табл. 4.

Больные получали Амоксиклав (625 мг) три раза в день, амоксициллин (500 мг) также три раза в день, а котримоксазол (480 мг) два раза в день. Лечение длилось 7—14 дней. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 6		
Бактерии, выделенные у больных с респираторными инфекциями		
Бактерия	Амоксиклав ^R	Амоксициллин
Haemophilus influenzae	7	12
H. parainfluenzae	4	5
Branhamella catarrhalis	7	4
Streptococcus pneumoniae	5	4
Streptococcus	—	1
Staphylococcus aureus	1	—
Escherichia coli	2	2
Klebsiella pneumoniae	1	1
Неферментирующие грамотрицательные бациллы	1	—
Proteus mirabilis	2	—
Neisseria spp.	2	—
Enterobacter spp.	2	—
Acinetobacter	—	1
Bacteroides spp.	—	1
Nocardia spp.	1	—
Candida spp.	1	—
Всего	36	31



Рис. 5. Суммарный (бактериологический + клинический) результат лечения.

Очень хороших и хороших результатов в лечении инфекций мочевыводящего тракта у взрослых больных Амоксиклавом добились в 88,4 % случаев. Схожие результаты достигнуты с котримоксазолом — лечение было успешным у 87 % больных, однако значительно хуже были результаты лечения амоксициллином — 74 %. Легкие побочные явления отмечены у 3 больных при лечении Амоксиклавом и у 4, леченных амоксициллином.

Клиническое испытание Амоксиклава в терапии респираторных инфекций (на Голнике) проводилось 46 госпитализированным больным. Амоксиклав принимали 26 больных (13 — с пневмонией, 12 — с обострением хронического бронхита и 1 — с бронхоэктазами), а амоксициллин — 20 больных (9 — с пневмонией, 5 — с бронхоэктазами, 5 — с обострением хронического бронхита и 1 — с синуситом).

Параметрами эффективности являлись бактериологические исследования респираторных заразных материалов (мокрота, мазок глотки или носоглотки, мазок бронхов, гемокультура), а также лейкоцитоз в мокроте и крови, макроскопически видимый гной в мокроте и повышение температуры.

Все больные подвергались терапии три раза в день: в испытываемой группе 625 мг Амоксиклава, а в контрольной 1000 мг амоксициллина. Лечение длилось 10 дней.

В обеих группах самыми частовыделяемыми бактериями являлись: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*, что показывает табл. 6.

Результаты оценивались на основании данных бактериологического и клинического исследований.

Бактериологические положительные результаты лечения Амоксиклавом (89 %) были статистически значительно лучше, чем результаты лечения амоксициллином (67 %), что показано на рис. 4.

Клинические результаты охватывали падение температуры, снижение числа лейкоцитов, макроскопическое и микроскопическое уменьшение количества гноя в мокроте и побочные явления в обеих группах больных.

Имеется статистически значимая разница в пользу Амоксиклава в отношении макроскопического наличия гноя и лейкоцитоза в мокроте, и это уже на 5-й день терапии.

Совокупные результаты лечения (бактериологические и клинические) показывают, что Амоксиклав, согласно статистике, является значительно лучшим лекарством, чем амоксициллин, в лечении респираторных инфекций у взрослых больных.

Очень хороший и хороший результаты лечения составили 88 % при применении Амоксиклава и 55 % при применении амоксициллина (рис. 5).

Результаты этого исследования свидетельствуют, что показаниями для перорального применения Амоксиклава являются респираторные инфекции среднетяжелой клинической картины, вызванные грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными штаммами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolton G. C et al. The disposition of clavulanic acid in man // *Xenobiotica*.— 1986.— Vol. 16.— P. 853—863.
2. Brogden R. N et al. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use // *Drugs*.— 1981.— Vol. 22.— P. 337—362.
3. Drinivec J. Klinično testiranje Amoksiklava. INDOK, Lek, 1987.
4. Goldstein E. J. C., Citron D. M. Comparative in vitro activities of amoxicillin/clavulanic acid and imipenem against anaerobic bacteria isolated from community hospitals // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1986.— Vol. 29.— P. 158—160.
5. Horber F. F. et al. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1986.— Vol. 29.— P. 614—619.
6. Parker R. M., Eggleston M. Beta-lactamase inhibitors: another approach to overcoming antimicrobial resistance // *Infect. Control*.— 1987.— Vol. 8.— P. 36—40.
7. Reading C., Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus* // *Antimicrob. Agents. Chemother.*— 1977.— Vol. 11.— P. 852—857.
8. Schowald S., Car V. Kliničko ispitivanje Amoksiklava (Lek) u usporedbi sa Sinersulom (Pliva). INDOK, Lek, 1987.
9. Todd P. A., Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // *Drugs*.— 1990.— Vol. 39.— P. 264—307.